

**UNTERSUCHUNGEN ZUR PHARMAKOKINETIK
NEUERER ANTIBIOTIKA UND CHEMOTHERAPEUTIKA
IN GYNÄKOLOGISCHEN ORGANEN BEI
PERIOPERATIVEM EINSATZ**

PRIV. DOZ. DR. MED. VET. KLAUS GUTSCHOW

1986



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554619_0062

Aus der Frauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität
München im Klinikum Großhadern

Vorstand: Professor Dr. med. H. Hepp

UNTERSUCHUNGEN ZUR PHARMAKOKINETIK NEUERER
ANTIBIOTIKA UND CHEMOTHERAPEUTIKA
IN GYNÄKOLOGISCHEN ORGANEN
BEI PERIOPERATIVEM EINSATZ

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-
Universität zu München

vorgelegt von

Priv. Doz. Dr. med. vet. Klaus Gutschow

aus Berlin

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. E. R. Weissenbacher

Mitberichterstatter : Prof. Dr. H. Hepp
Prof. Dr. G. Paumgartner

Dekan : Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 18.12.1986

Für Angela, Christian

und Florian

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
1. EINLEITUNG	1
2. LITERATUR	4
2.1. Pelvine Infektionen	4
2.2. Keimspektrum	5
2.3. Infektionsprophylaxe	7
2.3.1. Definition	8
2.3.2. Indikation	11
2.3.3. Perioperative Infektions- prophylaxe	13
2.4. Antibiotikakonzentrationen in gynäkologischen Geweben	17
2.5. Chemie, Wirkungsspektrum, Pharmako- kinetik, Metabolismus der unter- suchten Antibiotika	29
2.5.1. Piperacillin	29
2.5.2. Apalcillin	30
2.5.3. Ticarcillin/Clavulansäure	31
2.5.4. Temocillin	33
2.5.5. Aztreonam	33
2.5.6. Cefmenoxim	35
2.5.7. Ofloxacin	36
2.5.8. Ciprofloxacin	37

	Seite
3. METHODIK	38
3.1. Dosierung, Applikation	38
3.2. Blutentnahmen	40
3.3. Gewebebegewinnung	40
4. ANALYTIK	41
4.1. Analysengang, Auswertung	41
4.2. Testkeime, Nährböden, Puffersysteme	43
4.2.1. Piperacillin	43
4.2.2. Apalcillin	44
4.2.3. Ticarcillin	44
4.2.4. Clavulansäure	44
4.2.5. Temocillin	44
4.2.6. Aztreonam	45
4.2.7. Cefmenoxim	45
4.2.8. Ofloxacin	45
4.2.9. Ciprofloxacin	45
5. ERGEBNISSE	46
5.1. Piperacillin	46
5.2. Apalcillin	51
5.3. Ticarcillin/Clavulansäure	56
5.4. Temocillin	60
5.5. Aztreonam	69
5.6. Cefmenoxim	76
5.7. Ofloxacin	81
5.8. Ciprofloxacin	85

III

	Seite
6. DISKUSSION	89
7. ZUSAMMENFASSUNG	101
7.1. Piperacillin	101
7.2. Apalcillin	101
7.3. Ticarcillin/Clavulansäure	102
7.4. Temocillin	103
7.5. Aztreonam	104
7.6. Cefmenoxim	105
7.7. Ofloxacin	106
7.8. Ciprofloxacin	106
8. LITERATURVERZEICHNIS	108
9. LEBENS LAUF	126

1. EINLEITUNG

Einem operativen Eingriff gehen gewöhnlich Maßnahmen voran, welche die direkte Keimbelastung des Patienten auf ein Mindestmaß zurückdrängen sollen. Dies sind

- Desinfektion des Operationsfeldes
- Beseitigung bzw. Verringerung fakultativer oder obligatorischer Keimreservoirs z.B. im Darmtrakt, Scheide, Harnröhre
- Chirurgische Händedesinfektion und sterile Einkleidung des OP-Personals.

Infolge der Belastung durch den Eingriff selbst und durch die Narkose ist der Patient nur bedingt abwehrbereit. Die Gefährdung ergibt sich nicht nur aus der Störung des inneren Milieus, sondern besonders aus der Beeinträchtigung der körperlichen Integrität. Zuvor durch die äußere Haut oder durch das Peritoneum, Pleura etc. geschützte Gewebe und Organe werden freigelegt, eröffnet und dadurch mechanischen, thermischen, chemischen und atmosphärischen Einwirkungen ausgesetzt. Solche Störeinflüsse werden zumindest teilweise durch die Abwehrmechanismen des Organismus, durch hygienische Maßnahmen, durch präventive Vorkehrungen sowie durch schonende Operationstechniken kompensiert. Grundsätzlich aber muß dennoch von einer erhöhten Infektionsgefährdung des Operierten ausgegangen werden. hinzu kommt, daß eine große Zahl - speziell von Operationen in Gynäkologie und Geburtshilfe - nicht zu den a priori sterilen oder keimarmen Interventionen zählen. Fast immer sind Scheide und Gebärmutter in das opera-

tive Geschehen miteinbezogen. Bei Eingriffen am Ovar, bei mit Endometrioseoperationen oder bei der Chirurgie gynäkologischer Malignome bis hin zu Exenterationen muß zur Erreichung einer befriedigenden Radikalität oder beschwerdefreiheit nicht selten die Eröffnung des Darmes oder des Harntraktes in Kauf genommen werden.

Zur Abschätzung des operativ bedingten Infektionsrisikos ist die 1964 vom NATIONAL RESEARCH COUNCIL (4) und 1973 von CRUSE und ROCKE (23) vorgeschlagene Einteilung operativer Eingriffe nach dem Grad ihrer Kontaminierung in 4 Typen

- sauber
- sauber-kontaminiert
- kontaminiert
- infiziert

geeignet. Danach wäre das Gros der gynäkologisch-geburtshilflichen Operationen in die Kategorie "sauber-kontaminiert" einzustufen welche gegenüber den "sauberen" Eingriffen eine fünf- bis sechsfach höhere Häufigkeit an Wundheilungsstörungen aufweist. Verantwortlich dafür sind vorwiegend anaerob-aerobe Mischinfektionen (62, 63, 92, 149). Nach LEDGER (89) werden postoperative Infektionen im gynäkologischen Bereich überwiegend durch Keime der normalen Eigenflora der Patientin verursacht. Sie dokumentieren somit ein Versagen der körpereigenen Abwehr.

Unter Berücksichtigung einer dadurch nicht unbedeutenden Mehrbelastung des postoperativen Verlaufes ist der Hang zu einer wirksamen perioperativen Prophylaxe verständlich. Dies geschieht hauptsächlich mit Antibiotika, in geringerem Umfang mit Chemotherapeutika. Geeignet dafür sind Substanzen, deren antibakterielle Eigenschaften im Hinblick auf die wahrscheinlichen Keimpopulationen einen ausreichenden Effekt erwarten lassen. Die Wirksamkeit derartiger, nur kurzdauernder Maßnahmen ist bekannt (60, 91, 96). Von entscheidender Bedeutung für den Erfolg ist die Anwesenheit ausreichend hoher und effizienter Wirkstoffkonzentrationen im Operationsgebiet zum Zeitpunkt des Eingriffes (5, 15). Systematische Untersuchungen über Gewebespiegel bzw. Pharmakokinetik antibakteriell wirksamer Substanzen in gynäkologischen Geweben, insbesondere auch bei den neueren Stoffen aus der Reihe der Penicilline und der Monobaktame, aus der 3. Cephalosporingeneration und aus der Gruppe der Gyrase-Hemmstoffe liegen insgesamt nur vereinzelt vor und sind deshalb Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

2. LITERATUR

2.1. Pelvine Infektionen

Infektiöse Prozesse im Bereich der Scheide, der Cervix, des kleinen Beckens bzw. des inneren weiblichen Genitales haben meist polymikrobielle Erreger. Dies resultiert in so unterschiedlichen, zum Teil sogar verwirrenden Krankheitsbildern wie Salpingitis, Pyosalpinx, Tuboovarialabszeß, Oophoritis, Parametritis, Myometritis, Endometritis, Pyometra, Pelveoperitonitis, Douglasabszeß, Beckenvenenthrombophlebitis, Paravaginalabszeß, Bartholin'scher Abszeß, Zervizitis, Kolpitis, Vulvitis etc. In der Überzahl der Fälle läuft die Ansteckung über eine intrakanalikuläre Aszension der Keime, seltener hämatogen oder lymphogen.

Häufigstes Keimresevoir bei Hysterektomie-Patientinnen ist die Scheide (91, 167). Da derartige Eingriffe durch ein potentiell bzw. realiter kontaminiertes Gebiet erfolgen, sollen pelvine Infektionen nach vaginaler Hysterektomie häufiger und schwerwiegender sein als nach abdominalem Vorgehen (89). So ließen sich trotz regelrechter präoperativer Scheidendesinfektion immer noch Keime, besonders im Zervikalsekret, nachweisen (91). Zur Aussnaltung dieser Keimquelle wurde eine unmittelbar vor der Uterusexstirpation durchgeführte Konisation der Cervix vorgeschlagen, die

erzielten Resultate ließen zumindest trendmäßig einen Rückgang postoperativer Infektionen im kleinen Becken erkennen (41, 118).

2.2 Keimspektrum

Häufigster Aerobier in der Scheide ist *E. coli* (61, 86) mit 30%, gefolgt von Enterokokken mit 28 % und betahämolyisierenden Streptokokken der Gruppe B mit 17 %. Dabei soll die qualitative Zusammensetzung der normalen Scheidenflora sich nicht wesentlich von kolpitischen Verhältnissen unterscheiden (86). Die früher wichtigen Staphylokokken spielen heute keine bedeutsame Rolle mehr (90). Dies ist nach LEDGER vor allem auf den Selektionsdruck durch staphylokokkenwirksame Antibiotika in den 60er Jahren zurückzuführen und resultierte seinerzeit in der Dominanz gramnegativer Aerobier (40,90). Bei Peritonitis oder Pelveoperitonitis, wie sie vom inneren Genitale ausgehen, finden sich neben den genannten B-Streptokokken und Gonokokken regelmäßig anaerobe Keime aus der *Bacteroides oralis*/ *Bacteroides bivius*-Gruppe (67, 171). Nach LEDGER (90) soll eine Gonokokken-Infektion, obwohl selten *Neisseria gonorrhoeae* isoliert wird, sogar das Angehen von Anaerobier-Infektionen, insbesondere Abszeßbildungen in den Adnexgegenden oder im Douglasbereich begünstigen (38, 148). Die Aktualität der Anaerobier - also besonders *Bacteroides*arten und anaerobe Kokken - in den

letzten Jahren beruht nach LEDGER (90) vor allem auf dem Bekanntwerden bzw. auf der Anwendung von Substanzen mit guter Wirksamkeit gegen gramnegative Aerobier. Seit Beginn der 70er Jahre ist *Bacteroides fragilis* in der Gynäkologie der Problemkeim schlechthin (90). Innerhalb der *Bacteroides*-Gruppe wird unter der üblichen Therapie mit den Betalactam-Antibiotika in letzter Zeit zunehmend häufiger *Bacteroides thetaiotaomicron* isoliert (170). Dies beruht sicher auf dessen größerer Resistenz im Vergleich zu *Bacteroides fragilis* sowie insgesamt auf einer unzureichenden Therapie, vor allem wohl auch auf dem nicht therapiegerechten Eintreffen der durch lange Anzüchtungszeiten belasteten Laborbefunde (166, 168). Nach neueren Ursachen finden sich im Vaginalsekret gesunderer Schwangerer im letzten Trimenon nur in 5% der Fälle fakultativ pathogene Anaerobier, wie *Bacteroides* spp., Peptokokken (87). Ebenso scheint sich die Vorstellung von der nahezu ausschließlichen intestinalen Herkunft pyogener gramnegativer Anaerobier im weiblichen Genitaltrakt nicht mehr aufrechterhalten zu lassen (168). Nach Untersuchungen von WERNER et al. (171) und HOLDEMAN u. JOHNSON (67) spielen die bereits genannten Keime der *bacteroides oralis*/*Bacteroides bivius*/*Bacteroides disiens*-Gruppe bei gynäkologischen Infektionen eine wichtige Rolle. Sie wurden hauptsächlich im Genitaltrakt, weniger aber in intestinalen Erregerisolaten gefunden. Nach THADEPALLI (157, 158) haben Anaerobier, speziell *Bacteroides* spp., in der Proliferationsphase eine größere Häufigkeit als in der

zweiten Zyklushälfte. Deshalb sollen in der ersten Zyklushälfte postoperative Infektionen häufiger auftreten (157). keine Seltenheiten sind anaerobielle Prozesse bei gynäkologischen und geburtshilflichen Operationen, bei Aborten, im Wochenbett, bei gynäkologischen Malignomen und beim Intrauterinpeccar (39, 90, 156, 166)). Im angelsächsischen Schrifttum der letzten Jahre (90) ist wiederholt auch auf die Rolle von *Actinomyces* bei der Konstellation IUD/pelvine Abszessbildung hingewiesen worden. Ursächliche Zusammenhänge konnten nicht aufgedeckt werden. wegen der besonderen therapeutischen Konsequenzen erscheint jedoch besondere Aufmerksamkeit angeraten.

2.3. Infektionsprophylaxe

Wundinfektionen stellen nicht nur das operative Resultat in Frage, sondern gefährden auch den Patienten. Maßnahmen zur Infektionsprophylaxe sollen die Kontamination eines normalerweise sterilen Körpergewebes durch Keime am Patienten selbst (endogen) oder aus seiner Umgebung (exogen) verhindern (96). Hierher gehört die präoperative Vorbereitung des Operationsfeldes, z.B. durch lokale Reinigung und Desinfektion. Im gleichen Sinne ist die bereits zitierte präoperative Konisation der Portio bei gynäkologischen Eingriffen zu verstehen. Bei medikamentösen Maßnahmen ist Voraussetzung, daß bereits zum Zeitpunkt der potentiellen Keiminokulation ausreichend hohe und wirksame Konzentrationen antimikrobieller

Substanzen im Zielgewebe vorhanden sein müssen (5, 15), d.h. daß die im Gewebe erzielbaren Wirkstoffkonzentrationen deutlich über den minimalen Hemmstoffkonzentrationen (MHK-Wert) in vitro liegen (176) und daß die zum Einsatz gelangenden Antibiotika in ihrem Wirkungsspektrum auf die wahrscheinliche Erregersituation zugeschnitten sind.

2.3.1. Definition

Unter Antibiotikaprophylaxe versteht man die Gabe von Antibiotika an solche Patienten, die offensichtlich keine Infektion tragen bzw. bei denen keine beträchtliche Kontamination stattgefunden hat. In Abhängigkeit von der Dauer der prophylaktischen Antibiotikazufuhr unterscheiden man

4 Verfahren (7):

- a) Langzeitprophylaxe
- b) Kurzzeitprophylaxe
- c) Ultrakurzzeitprophylaxe
- d) "one-shot"-Prophylaxe

ad a)

Die erste Antibiotikagabe wird 12 bis 2 Stunden vor der Operation begonnen und kontinuierlich über mehrere Tage geführt.

ad b)

Die erste Antibiotikagabe beginnt etwa 2 Stunden vor der Operation und wird 24 Stunden, maximal 48 Stunden postoperativ weitergeführt

ad c)

Die erste Antibiotikagabe beginnt 2 Stunden vor der Operation und wird am Operationstag 1-2mal wiederholt.

ad d)

Die Antibiotikagabe geschieht einmalig unmittelbar präoperativ, meist in der Narkoseeinleitung.

Nach Abschluß der Operation eingeleitete Prophylaxemaßnahmen haben praktisch keinen Effekt. Nach E. LANG (85) besteht keine Chance für die Substanz, in ein Hämatom zu penetrieren, wenn etwa 3 Stunden seit seiner Entstehung verstrichen sind. Bekanntlich bieten Blutergüsse ideale Wachstumsmöglichkeiten für Keime. Die praeoperative Antibiotikaphylaxe richtet sich deshalb auch vorwiegend gegen Wundinfektionen und kann nicht notwendigerweise auch postoperative Harnwegsinfektionen, Pneumonien, Sepsis etc. vermeiden (28). Für eine kurzdauernde Antibiotikaphylaxe spricht die bekannte klinische Beobachtung, daß sich meist innerhalb von 24 bis 48 Stunden herausgestellt hat, ob eine intraoperative Kontamination sich zur Infektion manifestiert. Vorteile eines

kurzdauernden, hochdosierten Antibiotikastößen sind weitgehende Schonung der körpereigenen Keimflora, Vermeidung von Keimselektion, Superinfektion und Infektionswechsel (85).

Nach STILLE (142) kann so die Bildung resistenter Keimpopulationen weitgehend vermieden werden, nicht zuletzt ergeben sich auch von der kostenseite her günstige Aspekte, da es zu einer Minderung des Antibiotikaverbrauchs kommt.

Nach DASCHNER (28) ist heute eine präoperative Antibiotikaphylaxe, die länger als 24 Stunden gegeben wird, nicht mehr gerechtfertigt, eine Verlängerung der Prophylaxe über mehrere Tage sowohl prä- als auch postoperativ hat keine Verbesserung der Resultate gebracht (29).

Bei der Auswahl des prophylaktisch eingesetzten Antibiotikums sollte in groben Zügen dem in Frage kommenden Keimspektrum Rechnung getragen werden. ADAK (1) empfiehlt hierzu die neueren Cephalosporine, weist aber darauf hin, daß bevorzugt solche Antibiotika zum prophylaktischen Einsatz kommen sollten, die nicht zur Therapie schwerer oder schwerster bakterieller Infektionen (Sepsis) z.B. auf Intensivstationen verwendet werden.

2.3.2. Indikation

Unbestritten ist die Antibiotikaprophylaxe bei Eingriffen in der Colonchirurgie, am Herzen, bei Gefäßprothesen unterhalb des Zwerchfells, in der Hüftgelenksendoprothetik, bei der Tumorresektion im Hals- und Nackenbereich sowie bei Risikopatienten, auch bei Eingriffen an Gallenblase, Magen und Dünndarm. In der Gynäkologie sind mit Einschränkungen ähnliche Gesichtspunkte gültig wie in der Abdominalchirurgie (66), da es infolge der Eröffnung von Scheide und Gebärmutter besonders bei den vaginalen Eingriffen zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Keimaussaat im Bereich des Beckenperitoneums kommt (86). Nach H. LANG (86) ist die Antibiotikaprophylaxe angezeigt bei der Wertheim'schen Totaloperation, bei pelvinen Radikaloperationen, bei der vaginalen Hysterektomie in der Prämenopause (93), bei der radikalen Vulvektomie und bei Risikopatientinnen mit erhöhtem Infektionsrisiko, z.B. bei Diabetes, Adipositas oder Nachexie. Zusätzlich von Bedeutung ist der Schwierigkeitsgrad der Operation und damit die Länge der Intervention sowie die Dauer der Manipulation an der Blase (62). Insofern sollte die Antibiotikaprophylaxe kein Vehikel zur Kompensierung technischer Unzulänglichkeiten bei der Operation darstellen müssen. DECKER u. HIRSCH (33) ermittelten eine generelle vaginale Wundinfektionshäufigkeit von fast 11% bei hysterektomierten Patientinnen, nach LEDGER (93) steigt bei

prämenopausalen Patientinnen die Infektionsrate auf 30% an.

Von besonderer Bedeutung ist die Durchführung einer Antibiotikaprophylaxe bei der Sectio caesarea (32, 45, 47, 177). So sahen GIBBS et al. (47) bei primärer Sectio am wehenlosen Uterus mit intakter Fruchtblase eine fieberhafte Gesamtmorbidität von 14%, CUNNINGHAM et al. (25) fanden unter den gleichen Voraussetzungen nur 1% Wundheilungsstörungen. Diese Situation ändert sich drastisch bei sekundärer Sectio nach vorzeitigem Blasensprung: Die fieberhafte Gesamtmorbidität liegt bei vorzeitigem Blasensprung (weniger als 6 Std) bei 28% (25, 47), die Rate der Wundheilungsstörungen bei 4%. Lag der Blasensprung länger als 6 Stunden zurück, so erhöhte sich die Gesamtmorbidität auf 49%, somit war jede zweite Patientin betroffen. Bei 23% - also jeder vierten Patientin - kam es zum Wundabszeß, in nahezu 10% der Fälle wurden Abszesse im Bereich des kleinen Beckens registriert. Diese Befunde zeigen, daß die prophylaktische Verabreichung von Antibiotika die eindrucksvollsten Resultate dann bringt, wenn vermutlich bereits eine Infektion vorliegt. Dies scheint nach vorzeitigem Blasensprung und protrahiertem Geburtsverlauf ziemlich sicher der Fall zu sein. In derartigen Situationen ist deshalb zu diskutieren, inwieweit die sog. Prophylaxe möglicherweise bereits eine frühe ungezielte Therapie darstellt (96).

2.3.3. Perioperative Infektionsprophylaxe

Erste Befunde über die Wirksamkeit präoperativer Antibiotikagaben gegen Wundinfektionen basieren auf den Untersuchungen von BURKE (15) aus den frühen 60er Jahren. In dieser klassischen tierexperimentellen Studie wurde auch die Notwendigkeit einer vor der potentiellen Kontamination einsetzenden Wirkstoffapplikation belegt und somit der Begriff "Prophylaxe" von einer frühen Therapie abgegrenzt. BURKE (15) konnte auch nachweisen, daß eine parenterale Antibiotikagabe drei Stunden nach der Keiminokulation nicht mehr in der Lage war, nachfolgende Infektionsraten zu verringern. Seine Feststellungen wurden später von anderen Untersuchern bestätigt (145). Gleichfalls über Sinn und Zweckmäßigkeit prophylaktischer Maßnahmen hat HIRSCH (61) in einer Übersicht 1972 ausführlich Stellung genommen und vor einer kritiklosen Anwendung der hochwirksamen Arzneimittel gewarnt. Unter Berücksichtigung der damals verfügbaren Substanzen galten Enterotomien, Exenterationen, vorzeitiger Blasensprung, längere interne kardiotokeographie und die Schnitttenbindung nach vorzeitigem Blasensprung bzw. langdauernder Kardiotokeographie als Indikation. Im Hinblick auf die Entwicklung der neueren halbsynthetischen Penicilline bzw. Cephalosporine und deren rasche Anreicherung im Fruchtwasser sah HIRSCH (61) weitere Indikationen besonders im geburtshilflichen Bereich.

Mit Beginn der Cephalosporinära in den 70er Jahren wurden Untersuchungen im Zusammenhang mit gynäkologisch-operativen Eingriffen häufiger. Eine frühe Mitteilung von ALLEN et al. aus dem Jahre 1971 (6) belegt die Vorteile einer allerdings 5tägigen Cephalothin-Prophylaxe. Es wurde ein Rückgang der infektiösen Morbidität bei vaginaler Hysterektomie von 36% auf 4,2% gefunden. Ebenfalls 5 Tage applizierten FOLNEY et al. (41), allerdings nach einer Konisation 24 Stunden vor dem eigentlichen Eingriff und erzielten einen Rückgang der Wundinfektionsrate von 28,6% auf 0%. Noch weitergehende Zeitspannen der Prophylaxe von 6 bzw. 7 Tagen nach vaginaler Hysterektomie hielten BIVENS et al. (16) mit Cephalexin und BOLLING et al. (11) mit Ampicillin bzw. Tetracyclin für notwendig. Andere Untersuchungen (55, 116) mit Penicillin/Streptomycin bzw. Cephalosporinen der 1. Generation (55) wurden 3 Tage fortgeführt. Demgegenüber wurde damals bereits mit kurzen Behandlungszeiten gearbeitet. LEDGER et al. (93) sowie BREEDEN u. MAY (13) zeigten 1973 bzw. 1974, daß nach 12stündiger Gabe von Cephaloridin bei vaginaler Hysterektomie ein signifikanter Rückgang der Wundinfektionsrate im Vergleich zu unbehandelten Probanden von 34% auf 6% bzw. 17,9% zu erreichen ist. Ähnliche Resultate fanden ALLEN et al. (6) 1972 mit Cephalothin nach abdomineller Hysterektomie. Somit war die Wirksamkeit einer perioperativen Antibiotikaprophylaxe in der operativen Gynäkologie nachgewiesen, über

die Dauer eines angemessenen Einsatzes der Substanzen bestanden offensichtlich zunächst erhebliche Unsicherheiten. In Studien von LETT et al. 1977 (), MENDELSON 1979 (95), HAMOD et al. 1980 (52) sowie HIGGINS 1980 (58) wurde gezeigt, daß hinsichtlich der Häufigkeitsrate postoperativer Infekte kein Unterschied zwischen einmaliger Applikation oder wiederholter Wirkstoffgabe besteht. Somit scheint heute eine Fortsetzung der antimikrobiellen Prophylaxe über einen längeren Zeitraum weder sinnvoll noch zweckmäßig, auch hat sich die systemische parenterale Zufuhr der oralen Verabreichung gegenüber als effizienter erwiesen (175).

Seit in den letzten Jahren Chemotherapeutika mit Anaerobierwirksamkeit häufig zum Einsatz kamen, konnte auch deren ausgezeichnete prophylaktische Wirkung entweder als Monosubstanz - Metronidazol (44, 46) - oder in Kombination mit Cephalosporinen - Ornidazol/ Cefacetril (35) - nachgewiesen werden.

Die jüngsten Arbeiten befassen sich hauptsächlich mit den neueren Beta-Laktam-Antibiotika, insbesondere mit den neueren Cephalosporinen.

Wenig Zweifel bestand von Anfang an gegen den prophylaktischen Antibiotikaeinsatz beim Kaiserschnitt unter gewissen Voraussetzungen. Wie seit langem bekannt ist, kommt es zu Leukozytosen und einem brüsken Anstieg tieberhafter Ver-

läufe bzw. einer Erhöhung der Wundinfektionsrate, wenn der Sectio ein protrazierter Geburtsverlauf oder ein länger zurückliegender Blasensprung vorausging (25, 47). Eine erste kontrollierte Studie wurde 1973 von GIBBS (47) mit einer Ampicillin/Kanamycin-Kombination durchgeführt. Der Rückgang von Wundinfektionen oder Endometritiden wurde sowohl nach primärer Sectio, nach Re-Sectio, als auch nach Sectio bei intakter Fruchtblase bzw. nach vorzeitiger Blasenruptur gesehen. Analoge Aussagen lassen sich aus den Untersuchungen von MORO 1974 (105) bei erstmaliger wie auch bei wiederholter Sectio ableiten. Aus der Studie von RCTHEARD 1975 (129) mit Kanamycin und Cephalothin ergaben sich signifikante Unterschiede in der infektiösen Morbidität nach Kaiserschnitt bei bereits stattfindender Wehentätigkeit; am wehenlosen Uterus konnten mit Antibiotikashutz keine Vorteile erreicht werden.

Ebenfalls als wirksam erwies sich die Prophylaxe mit Ampicillin und Clindamycin (32), mit Cefazolin (177) oder mit Metronidazol (44). ITSKOVITZ et al. (72) fanden 1979 ebenfalls mit Ampicillin, Cephalothin und Cefalexin einen signifikanten Rückgang der postoperativen Infektionsrate. Zur Vermeidung eines unerwünschten plazentaren Antibiotikatransfers auf den reifen Fetus empfahlen sie die Wirkstoffapplikation unmittelbar nach der Kindesentwicklung.

WARNECKE et al. (163) untersuchten 1982 die Infektionsmorbidity post infectionem und ihre Inzidenzsteigerung unter Berücksichtigung verschiedener Risikofaktoren z.B. spontane Wehentätigkeit ante sectionem, Blasensprung länger als 6 Stunden, häufige vaginale Untersuchungen, vorausgehender vaginaler Entbindungsversuch und interne CTG-Ableitung. Unter der prophylaktischen Anwendung von Mezlocillin und Oxacillin im Mengenverhältnis 4g zu 2g kombiniert, konnte ein Rückgang der Infektionsmorbidity von 75% verzeichnet werden. Auch im Hinblick auf eine Reduzierung der Krankenhausliegedauer und damit der allgemeinen Kosten wurde eine risikofaktorbezogene Prophylaxe empfohlen.

Die besonders guten Erfolge bei Kaiserschnitten nach protrahierten Verläufen generell machen allerdings den Verdacht auf zumindest subklinisch vorhandene Infektionen wahrscheinlich (85) und erschweren somit die Abgrenzung der Prophylaxe von ersten therapeutischen Maßnahmen.

2.4. Antibiotikakonzentrationen in gynäkologischen Geweben

So zahlreiche Studien über den präoperativ-prophylaktischen Einsatz antibakterieller Substanzen vorliegen (84), so selten sind systematische Untersuchungen über die Konzen-

tration von Antibiotika in den verschiedenen Strukturen bzw. Geweben des weiblichen Genitaltraktes (31). Möglicherweise sind hierfür Schwierigkeiten bei der Gewebsasservierung und methodische Probleme bei der analytischen Verarbeitung des Probenmaterials, somit also der insgesamt erhöhte Aufwand in der Klärung derartiger Fragestellungen verantwortlich. Vielfach werden unter Berücksichtigung der vorgefundenen Keimpopulationen die Wirkstoffspiegel im Blut als hinreichend repräsentativ für die Wirksamkeit der jeweils eingesetzten Substanz erachtet (76).

Nach WITTMANN (174) sollten die Gewebekonzentrationen derart eingesetzter Substanzen die minimalen Hemmkonzentrationen des erwarteten pathogenen Erregerspektrums während der sog. vulnerablen Phase, d.h. während der operationsbedingten Keimimplantation überschreiten. Dies läßt sich mit den meisten neueren Substanzen erreichen. Nach WITTMANN (174) können mit derartigen Behandlungen die Infektionsraten von über 40% auf unter 10% gesenkt werden, ohne daß es zur Selektion primär resistenter Keime kommt. In gleicher Größenordnung sollte die entsprechende Reduktion der Behandlungskosten liegen.

hergeleitet von ihrer damaligen Bedeutung für die Behandlung gynäkologischer Infektionen und der seinerzeit empfindlichen Erreger häuften sich in den 70er Jahren zunächst systematische Untersuchungen über die gynäkologische Pharmakokinetik

von Tetracyclinen (97. 98, 172). Nach einmaliger intravenöser Gabe von 275 mg Roli-Tetracyclin und bis zu 5stündiger Nachkontrolle fanden LUDWIG, ZIEGER und JÖCKG 1976 (98) Gewebekonzentrationen, die für Prophylaxe und Therapie gängiger gynäkologischer Infektionen mit den häufigsten Keimen ausreichend waren. In einer weiteren Studie der gleichen Autoren von 1978 (99) wurden Tetracyclin und Doxycyclin nach peroraler Gabe untersucht. Sie fanden bei Tetracyclin (500 mg per os) höhere Gewebekonzentrationen als nach Doxycyclin in der üblichen Standarddosierung von initial 200 mg und danach 100 mg pro Tag. Die Untersucher leiteten daraus günstigere therapeutische Konsequenzen für den Einsatz von Tetracyclin her und rieten zu einer Überprüfung der Dosierungsrichtlinien bei Doxycyclin.

Annähernd gleichzeitig untersuchten ELDER et al. (37) mehrere seinerzeit neue Substanzen auf ihre Verteilung im pelvinen Gewebe. Dies waren Talampicillin, Clindamycin und Cefalexin nach oraler Gabe - Ampicillin, Clindamycin, Spectinomycin und Cefazolin nach intramuskulärer präoperativer Verabreichung, mithin neben zwei Ampicillinen, einem Macrolid, einem Aminoglykosid zwei Cephalosporine der ersten Generation. Keines der geprüften Antibiotika erlangte ausreichende Konzentrationen im Gewebe, um alle potentiellen Pathogene von pelveoperitonitischen Erkrankungen niederzuhalten. Die Autoren forderten deshalb eine grundsätzliche Überprüfung der im Zielgewebe erreichbaren Wirkstoffkonzentrationen, Lücken im

antibiotischen Spektrum sollten durch geeignete Kombination abgedeckt werden.

Vergleichsweise wenige Studien befassen sich mit Aminoglykosiden. Sisomycin erreicht nach KOBYLETZKI et al. (61) im Endometrium ca. 25% der Serumkonzentrationen.

In einer Studie der gleichen Autoren, ebenfalls von 1979 (82) wurde das Acylaminopenicillin Mezlocillin auf seine Gewebegängigkeit (Endometrium, Myometrium, Tube, Ovar, Appendix), seine diaplazentare Passage sowie über den Übertritt in die Muttermilch geprüft. Veranlaßt wurden diese Untersuchungen durch Berichte über ausgezeichnete Erfolge mit Mezlocillin bei gynäkologischen und geburtshilflichen Patienten (34, 164). Dabei stellte sich heraus, daß mindestens 4g als intravenöse Bolusinjektion notwendig sind, um die von KNOTHE (79) geforderten 32 mcg/g Gewebe zu erreichen. Bakterienstämme, deren minimale Hemmkonzentrationen diesen Wert überschreiten, werden im Falle von Mezlocillin als resistent bezeichnet (42). Zur Behandlung einer Amnioninfektion sollten schon 2g Mezlocillin ausreichend sein und zu Fruchtwasserkonzentrationen zwischen 50 und 60 mcg/ml führen. Analoge Daten brachte eine Studie von DASCHER et al. 1983 (139), wobei nach einmaliger Gabe von 5 g Mezlocillin 20-30 min. post infusionem mittlere Serumspiegel von 162 mcg/ml nachweisbar waren. Die entsprechenden Gewebespiegel im Myometrium lagen zwischen 72 und 120 mcg; 80 min. nach der Infusion fielen die Konzen-

trationen deutlich unter 50 mcg/g, nach 250 min. war die Nachweisgrenze unterschritten. Unter besonderer Berücksichtigung klinischer Gesichtspunkte wie z.B. der postoperativen febrilen Morbidität haben DASCHNER et al. (137) darauf hingewiesen, daß die präoperative Ein-Dosis-Propnylaxe eine beachtenswerte Alternative zum vielfach üblichen perioperativen Drei-Dosen-Regime darstellt.

Mit Beginn der 80er Jahre erschienen zunächst fast ausschließlich Untersuchungen über Beta-Lactam-Antibiotika aus der Reihe der Cephalosporine, hauptsächlich aus der 1. Generation dieser Substanzen. YAMADA et al. (170) berichteten 1978 über die Konzentration von Cephalothin und Cefazolin in uterinen Geweben nach einmaliger präoperativer intravenöser Gabe von jeweils 2g. Dabei fanden sich die maximalen Gewebespiegel von Cefazolin durchwegs 6-7mal höher als diejenigen von Cephalothin. Allerdings wurden die Maxima nach Cephalothin schneller erreicht, ausreichende MHK-Werte bestanden unter Cefazolin im Perimetrium, Myometrium und Endometrium für etwa 150 min., für Cephalothin lediglich im Perimetrium und Myometrium für ca. 45 min. Cefazolin erreichte im Gewebe 40-70% der Serumkonzentrationen, bei Cephalothin lag der entsprechende Wert unter 30%.

Weites Interesse haben die Cephalosporine der 2. Generation gefunden. HIRABAYASHI (59) untersuchte die Pharmakokinetik des Cefamycin-Derivats Cefoxitin (2g i.v.) in den verschiede-

nen Organen des kleinen Beckens. Danach lagen die Cefoxitin-Konzentrationen im Gewebe zwischen 40 und 70% der Serumwerte und übertrafen in der Relation die vergleichsweise mituntersuchten Cephalosporine Cefazolin, Cephalothin, Cefamandol und Cefmetazol.

LASCHNER et al. (30) prüften unter der Einwirkung von wiederum 2g Cefoxitin i.v. zu verschiedenen Zeiten post applicationem (30 - 300 min.) die Hemmstoffkonzentrationen im Serum sowie im Myometrium, im Endometrium und in den Tuben. Danach lagen die Werte im Endometrium signifikant unter den Wirkstoffgehalten im Myometrium bzw. im Tubengewebe. Letztere hatten in den ersten beiden Stunden nach Applikation die annähernde Größenordnung der Serumkonzentrationen. Die innerhalb des genannten Zeitraumes erreichbaren Gewebespiegel von 8 mcg/g sind nach Ansicht der untersucher ausreichend, um kontrollierte prospektive klinische Studien zur Verhütung postoperativer Wundinfektionen zu rechtfertigen.

Aus einer Studie von HEMSELL et al. (57), ebenfalls mit Cefoxitin 2g bei intramuskulärer Gabe, ergaben sich Werte, die geringfügig unter den von LASCHNER et al. (30) mitgeteilten Werten liegen und möglicherweise durch die unterschiedliche Applikationsart zu erklären sind. Die höchsten Cefoxitin-Werte betrugen bei HEMSELL (57) im Serum 25,3 mcg/ml, nach knapp 2 1/2 Stunden lagen sie bei 16 mcg/ml, die

korrespondierenden Konzentrationen im Myometrium des Fundus bzw. des unteren Uterinsegmentes lagen bei 1,1 mcg resp. 1,8 mcg/g Gewebe.

Im Zusammenhang mit ausgedehnten Eingriffen bei Endometriumkarzinompatientinnen untersuchten CREASMAN et al. (78) nach intravenöser Gabe von 2 g Ceramandol die uterinen Gewebespiegel und die postoperative infektiöse Morbidität. Sie fanden einen signifikanten Rückgang der infektiösen und febrilen Morbidität, die Antibiotikagehalte im uterinen Gewebe lagen mit 18,9 mcg/g über den Werten im Serum (16,9 mcg/ml), die aus dem Operationsgebiet drainierte Lymphe hatte 24 Stunden postoperativ immer noch eine Aktivität entsprechend 14,7 mcg/ml.

Neueinführungen auf dem Antibiotikasektor werden üblicherweise von zahlreichen mehr oder weniger kritischen Publikationen begleitet. Aus der Fülle der ständig neu erscheinenden Substanzen in der auch für Fachleute schwer überschaubaren Cephalosporin-Reihe - mittlerweile ist die dritte Generation in breiter klinischer Anwendung - scheint sich das Cefotaxim etabliert zu haben.

Erste Ergebnisse zur Pharmakokinetik von Cefotaxim im inneren Genitale wurden 1980 von LUDWIG et al. (99) und von KLEINSTEIN und MEUBUSSEK (78) vorgelegt. Erstere fanden nach 1 g bzw. 2 g bei intravenöser Gabe Gewebespiegel (Portio uteri, Corpus uteri, Ovar, Tube) zwischen 0,5 und 0,9 mcg/g (1g Cefotaxim) und 0,26 bis 0,4 mcg/g (2g Cefotaxim). Es bestand mithin keine Korrelation zwischen Dosis und Wirkstoffspiegel. Ebensowenig ließen sich zwischen den einzelnen Gewebearten überzeugende Unterschiede aufzeigen. Erheblich näher waren die entsprechenden Werte in der Studie von KLEINSTEIN und MEUBUSSEK (78) bei gleicher Dosis und analoger Versuchsanordnung. In diesen Untersuchungen lagen die Gewebekonzentrationen von Cefotaxim über den mHA -Werten klinisch relevanter Keime, insgesamt gesehen sind jedoch beide Studien durch die geringe Fallzahl nur eingeschränkt aussagefähig.

Zur gleichen Fragestellung der Gewebekonzentration von Cefotaxim und der sich daraus ergebenden klinischen Bedeutung liegen eine Anzahl japanischer Publikationen vor. SAITO et al. (131) bestimmten 12 bis 19 min. nach intravenöser Cefotaxim-Gabe (2 g) im Gewebe des inneren Genitale Konzentrationen zwischen 5 und 8 mcg/g, nach ISHII et al. (70) fanden sich 53 min. post applicationem die höchsten Konzentrationen mit 3,3 mcg/g in der Cervix uteri und der Portio vaginalis, gefolgt von Eileiter und Ovar, die niedrigsten Wirkstoffmengen wurden im Myometrium festgestellt. Analoge

Aussagen ergeben sich aus den Publikationen von MCTOMURA et al. (107), MIYAMATO et al. (104), ISHIKAWA et al. (71), IKEUCHI et al. (69) und NINIMIYA (113), wobei insbesondere auf die Überschreitung der minimalen Hemmkonzentrationen der im gynäkologischen Bereich erwarteten Erreger von Mischinfektionen hingewiesen wurde.

Ausgehend von der Tatsache häufiger und oft mit Fieber einhergehender Stumpfinfiltrate nach vaginaler wie abdominaler Hysterektomie (65) haben HÄGELE et al. (51) nach präoperativer intravenöser Cefotaxim-Gabe Hemmstoffbestimmungen im Vaginalgewebe durchgeführt und mit den minimalen Hemmkonzentrationen der unmittelbar zuvor präoperativ nachgewiesenen Zervikovaginalflora verglichen. Sie lagen nach einer Bolusinjektion von 2 g bei den aeroben Keimen mit Ausnahme von *Pseudomonas aeruginosa* weit über, bei den Anaerobiern nur zum Teil über den erforderlichen MHK-Werten. Bei *Bacteroides fragilis* bestand teilweise Resistenz.

Sehr gute Wirkungen gegen Anaerobier, speziell jene der *Bacteriodes-fragilis*-Gruppe, besitzt das Latamoxef (121), ein neues Oxa-Beta-Lactam-Antibiotikum aus der Gruppe der 1-Oxycephalosporine. Diese Substanz aus der dritten Generation der Cephalosporine wurde wiederum von der Arbeitsgruppe um DASCHNER (121) auf seine Verteilung in gynäkologischen Geweben untersucht. Die im Myometrium bzw. in den Salpingen

ermittelten Aktivitäten von 5-8 mcg/g lagen zwischen 50 und 70% der Serumkonzentrationen und überschritten nach 8-10 Stunden noch deutlich die MHK-Werte der meisten, bei gynäkologischen Infektionen gefundenen Erreger. Typischerweise waren die gegenüber den meisten Cephalosporinen resistenten Enterokokken nach Abschluß der Latamoxef-Therapie vermehrt nachweisbar. Insgesamt wurden im Vergleich zu Cefoxitin 10fach höhere Serum- und Gewebespiegel gefunden, und diese Werte sollen positiv mit den klinischen Effekten korrelieren. Allerdings sollte die vielfach beobachtete Interferenz mit der Blutgerinnung, welche auf der im Latamoxef enthaltenen H-Methylthiotetrazol-Gruppe beruhen soll, in die therapeutischen Überlegungen mit einbezogen werden.

Unter den neuesten Substanzen auf dem Cephalosporinsektor wird das Ceftizoxim wegen seiner besonders günstigen Effekte bei geburtshilflich-gynäkologischen Infektionen hervorgehoben (60, 136). Die gynäkologische Gewebegängigkeit wurde ebenfalls von LASCHNEK et al. (31) untersucht. Sie fanden nach fünfminütiger Bolusinjektion von 2g Ceftizoxim über 3 Stunden lang Wirkstoffspiegel von mindestens 20 mcg/g Gewebe, wobei die Myometriumwerte über denen in den Tuben bzw. im Endometrium lagen. Ähnliche Daten ergaben die Untersuchungen von MOTOMURA et al. (106). Hervorgehoben werden günstige Eigenschaften gegen gramnegative Keime wie E. coli, Klebsiellen und Proteus. Gegenüber Enterobacter soll die Aktivität über der des Cefotaxim liegen, bei Pseudomonas

aeruginosa ist die Situation umgekehrt. Nach FU und NEU (42) ist Ceftizoxim gegenüber Bacteroides wirksamer als Cefoxitin und Cefotaxim, nach anderen Untersuchungen (127) wurden 50% der B. fragilis-Stämme erst ab Serumkonzentrationen von 64 mcg/ml gehemmt, somit scheint Ceftizoxim bei Anaerobier-Infektionen nicht die erste Wahl zu sein.

Unter den neueren Cephalosporinen ragt das Ceftriaxon wegen seiner besonders langen Halbwertszeit (8 Stunden) hervor (8, 144). Diese Eigenschaft sowie die gute Wirksamkeit im aeroben, gramnegativen Bereich prädestinieren die Substanz für den Einsatz in der perioperativen Infektionsprophylaxe. PETERSEN, DASCHNER et al. (127) gaben 2g Ceftriaxon als Kurzinfusion und konnten über viele Stunden hohe Serum- und Gewebespiegel nachweisen. Nach 4-5 Stunden noch war die Konzentration im Serum 100 mcg/ml, im Endometrium 21 mcg/g, im Myometrium 24 mcg/g und in den Tuben 31 mcg/g. Im gleichen Sinne war die klinische Situation korreliert: In der Prophylaxe-Gruppe wurde eine Infektion beobachtet gegenüber 15 Infektionen in der Gruppe der unbehandelten Kontrollpersonen. Wie so häufig bei Cephalosporinen wurden in der bakteriologischen Nachkontrolle bei den behandelten Patientinnen Enterokokken und anaerobe Keime aus der Bacteroides-Gruppe isoliert.

Als Breitspektrum-Cephalosporin wird neuerdings das Cefmenoxim empfohlen. CHO et al. (20) sowie TAKASE et al.

(153) fanden im Endometrium, Perimetrium, Cervix, Portio, Myometrium, Tube und Ovar Wirkstoffkonzentrationen zwischen 4 und 40 mcg/g Gewebe, Werte, die somit deutlich über den MHK-Werten zahlreicher grampositiver wie gramnegativer Aerobier und Anaerobier liegen. Im Vergleich mit anderen Cephalosporinen ist am Cefmenoxim eine ebenfalls vorhandene, wenn auch schwach ausgeprägte Wirksamkeit gegen *Clostridium difficile*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter* spp. hervorzuheben (76, 161). Die günstigen Eigenschaften von Cefmenoxim bei gynäkologisch-geburtshilflichen Infektionen konnten bereits nach niedriger intravenöser Dosierung (2g/die) klinisch verifiziert werden (165).

2.5. Chemie, Wirkungsspektrum, Pharmakokinetik, Metabolismus der untersuchten Antibiotika.

2.5.1. Piperacillin

Piperacillin ist ein bakterizid wirkendes, gegenüber Penicillinasen instabiles, halbsynthetisches Penicillin aus der Reihe der Acyl-Amino-Penicilline für die parenterale Applikation. Sein Spektrum umfaßt die meisten klinisch wichtigen Keime, insbesondere auch *Pseudomonas*, mäßige Wirksamkeit im gramnegativen Bereich besteht gegen *Klebsiellen* und *Serratia marcescens* sowie gegen *Bacteroides fragilis*. Penicillin-resistente Staphylokokken sind gegen Piperacillin ebenfalls resistent. Wirksame Serumspiegel existieren unmittelbar nach intravenöser Applikation (159), Metaboliten wurden bisher nicht gefunden (21). Bei normaler Nierenfunktion wird Piperacillin zu 80 % durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion eliminiert (9). 20 % werden über die Galle ausgeschieden (9). Piperacillin zeigt mit 16% eine deutlich geringere Serum-Eiweiß-Bindung als die meisten anderen Betalactamantibiotika (159), welche Eigenschaft mit seiner Fähigkeit rasch aus dem Plasma zu diffundieren und hohe Gewebespiegel aufzubauen in ursächlichen Zusammenhang gebracht wird.

2.5.2. Apalcillin

Eine weitere Entwicklung aus der Gruppe der semisynthetischen Azyl-Amino-Penicilline ist das Apalcillin. Aus in vitro- und in vivo-Versuchen ist die gute Wirkung gegen grampositive wie gramnegative Keime bekannt. Es besteht weitgehend Übereinstimmung mit Piperacillin. Gegen anaerobe gramnegative Keime wie *E. fragilis* ist Apalcillin unwirksam (103). Hervorzuheben ist die besonders hohe Aktivität gegenüber *Pseudomonas aeruginosa*, wodurch diese Substanz noch vor den verwandten Stoffen und etablierten *Pseudomonas*-Penicillinen Piperacillin und Azlocillin rangiert (60). Genau umgekehrt zu Piperacillin wird Apalcillin zu 20 % mit dem Urin ausgeschieden (16, 103), etwa zu 80 % mit der Galle (14). Zwei harnfähige, mikrobiologisch inaktive Metaboliten in Form der beiden Penicilloin-Säuren des Apalcillins wurden nachgewiesen (12). Die Plasmaproteinbindung beträgt mit 60-90% ein mehrfaches der verwandten Substanzen Piperacillin, Mezlocillin und Azlocillin (16, 54). Allerdings soll sie stark reversibel sein und nach Angaben des Herstellers keine nachteiligen therapeutischen Effekte bewirken (54).

2.5.3. Ticarcillin/Clavulansäure

Unter den neuerdings propagierten Wirkstoffkombinationen etablierter Beta-Laktamsäureantibiotika mit Clavulansäure ist kürzlich das Betabactyl^R vorgestellt worden. Es entspricht einer Kombination aus Ticarcillin und Clavulansäure; im Handelspräparat entfallen auf 3 g Ticarcillin 0,2g Clavulansäure. Zielsetzung dieser Formulierung ist die Ausnützung der guten Pseudomonaswirksamkeit des vom Carbenicillin hergeleiteten und ebenso wie Amoxycillin betalaktamaseempfindlichen Breitspektrumpenicillins Ticarcillin. Wegen der Säurelabilität des Ticarcillins ist die Formulierung nur für den parenteralen Einsatz verwendbar. Aufgrund der chemischen Verwandtschaft zum Ampicillin entspricht das Wirkungsspektrum des Ticarcillins weitgehend dem des Ampicillins. Zusätzlich werden neben Pseudomonas auch Proteus- und Providentia-Stämme erfaßt. Die resistenten Bakterien umfassen häufig vorkommende pathogene Stämme von Staphylococcus aureus, E. coli und Klebsiella spp. Durch den Zusatz von Clavulansäure ist die neue Formulierung wirksam gegen betalactamasebildende Stämme von Staph. aureus, Neisseriae gonorrhoeae, E. coli, Hämophilus influenzae, Klebsiella aerogenes, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris und Bacteroides fragilis (68, 119), welche normalerweise gegen Ticarcillin resistent sind (73, 146).

Clavulansäure, ein Fermentationsprodukt aus *Streptomyces clavuligerus*, bewirkt eine rasche und irreversible Hemmung von chromosomal und plasmidiär kodierten Betalactamasen zahlreicher gramnegativer und grampositiver Erreger (17, 126). So ist beispielsweise auch die Betalactamase von *Bacteroides fragilis* sehr sensibel gegenüber Clavulansäure (120). Bei oraler Gabe wird Clavulansäure etwa zu 55% (3) resorbiert. Die Serumhalbwertszeit liegt etwa bei 60-75 min. (130), die Eiweißbindung beträgt ca. 20%. Nach neueren Mitteilungen unterliegt Clavulansäure auch in vivo intensiven Abbauvorgängen (74). 30% der Radioaktivität der markierten Substanz erscheinen in den Faeces, 30% im Urin und weitere 30% als Kohlendioxid in der expirierten Atemluft, wobei durch Ringöffnung in der Clavulansäure in einem ersten Metabolisierungsschritt Valeriansäure entsteht, welche weiter zu Aminobutanol abgebaut wird.

2.5.4. Temocillin

Temocillin ist ein neuartiges bakterizid wirkendes, halbsynthetisches Penicillin, dessen Wirkungsspektrum sich fast ausschließlich auf gramnegative aerobe Keime erstreckt. Ausgenommen sind *Pseudomonas* und *Acinetobacter* spp., geringe oder keine Wirksamkeit besitzt Temocillin gegenüber den meisten grampositiven Erregern und Anaerobiern (100, 154). Charakteristisch ist die ausgeprägte Stabilität gegenüber chromosomal wie auch plasmidiär codierten Betalactamasen vieler gramnegativer Bakterien (18, 141). Temocillin wird zum größten Teil unverändert ausgeschieden (94): Ca 80-90% mit dem Urin, 10% über die Galle. Die für ein Penicillin außergewöhnlich lange Serumhalbwertszeit beträgt ca. 300 min. (94), die Serumweißbindung liegt bei 85% (53). Klinisch bedeutsam ist, daß Temocillin aufgrund seines Wirkungsspektrums wenig Einfluß auf die physiologische Darmflora ausübt und so die Kolonisationsresistenz des Dickdarms erhalten bleibt (162).

2.5.5. Aztreonam

Aztreonam ist das erste Monobactam-Antibiotikum. Wie die bizyklischen Penicilline und Cephalosporine gehört es zu den Betalactamantibiotika, unterscheidet sich aber von den herkömmlichen Substanzen durch die monozyklische Struktur

(150). Ebenso wie die anderen betalactame wirkt es bakterizid, nach bisheriger Kenntnis ist die Resistenzbildung minimal, da Aztreonam kaum betalactamasen induziert (150). Ähnlich wie Temocillin ist Aztreonam noch wirksam gegen gramnegative Aerobier. Es werden jedoch *Serratia* und insbesondere *Pseudomonas* mitgetötet (150). Wenig Aktivität besteht gegen anaerobe und grampositive aerobe Keime (150). Dies hat den klinischen Vorteil, daß die normale anaerobe Darmflora nicht wesentlich angetastet wird und so die Kolonisationsresistenz des Colons aufrechterhalten bleibt (151), welche wiederum einen wirksamen Schutz gegen das Überwuchern potentiell gefährlicher Keime - z.B. *Clostridium difficile* - und damit gegen die Gefahr der pseudomembranösen Colitis darstellt (151). Pharmakokinetische Studien (141) haben für Aztreonam einen biphasischen exponentiellen Verlauf der Serumkonzentration gezeigt: Eine initiale Verteilungshalbwertszeit unter 15 min., eine biologische Halbwertszeit von 1,7 Std. Die Serumproteinbindung liegt bei 56%; zwischen 64 und 66% einer einmalig oder wiederholt verabfolgten Dosis sind nach 8 Std. über die Nieren ausgeschieden, wobei die Substanz offenbar im Harn konzentriert wird. Sind bei einmaliger intravenöser Applikation keine Metaboliten nachweisbar, so konnten nach mehrfacher Injektion innerhalb von 24 Stunden 16% der Gesamtdosis in Abbauprodukten wiedergefunden werden.

Neuere klinische Untersuchungen zeigen, daß Aztreonam in seiner Wirksamkeit den Aminoglykosiden gleicht, jedoch nicht

deren Ototoxizität bzw. Nephrotoxizität aufweist. Aufgrund seiner höheren therapeutischen Breite könnte es bei der Initialbehandlung von Infektionen durch gramnegative Keime u.U. die Aminoglykoside ersetzen (152).

2.5.6. Cefmenoxim

Cefmenoxim ist ein halbsynthetisches Cephalosporin der 3. Generation mit bakterizider Wirkung gegen zahlreiche grampositive und gramnegative Erreger, mäßig empfindlich sind *B. fragilis* und andere *Bacteroides*-Stämme, resistent sind *Pseudomonas*, *Listeria monocytogenes*, *Acinetobacter calcoaceticus* und, wie häufig bei Cephalosporinen, die meisten Stämme von *Streptococcus faecalis*. Cefmenoxim besitzt eine hohe Betalactamasefestigkeit und die Fähigkeit, Betalactamasen vom Typ I zu hemmen (117). Die biologische Halbwertszeit beträgt in der terminalen Eliminationsphase 0,9 - 1,2 Std. (49). Die Angaben zur Bindung an Humanserumproteine schwanken zwischen 43 und 75% (83). Cefmenoxim wird zu etwa 80% in unveränderter Form im 6-Stunden-Urin wiedergefunden (114), die kumulative biliäre Ausscheidung beträgt innerhalb von 6 Std. 1,7 - 5,0% der verabreichten Dosis (154, 155). Metaboliten konnten bisher nach Gabe von unmarkierter Substanz beim Menschen weder im Plasma noch im Urin nachgewiesen werden, ebensowenig nach Studien mit ¹⁴C-Cefmenoxim bei Ratte und Hund (154).

2.5.7. Ofloxacin

Ofloxacin ist ein Breitspektrum-Chemotherapeutikum und ein Oxacin-Abskömmling aus der dritten Generation der Oxychinolone-carbonsäurederivate. Diese in letzter Zeit sehr aktuell gewordene Substanzgruppe leitet sich her von der Nalidixinsäure und wirkt bakterizid durch Hemmung der DNA-Gyrase, welche die DNA Tertiär-Struktur in der Bakterienzelle reguliert (173). Dadurch wird

- der chromosomale und plasmidiäre Stoffwechsel unterbunden
- die Teilung von Chromosomen und demzufolge der Bakterienzelle verändert.

Für die Substanzen dieser Gruppe hat sich jetzt die Bezeichnung Gyrasehemmer eingebürgert. Die Gyrasehemmer sind beta-lactamasestabil, sie selektieren keine plasmidiären Resistenzfaktoren, wie dies beispielsweise bei Beta-lactamen, Aminoglykosiden und Tetracyclinen der Fall ist (173). Die günstigen Resistenzeigenschaften, welche die Gyrasehemmer der ersten Generation nicht aufweisen, sind offensichtlich durch strukturelle Veränderungen am Molekül, u.a. durch Einführung eines Fluoratoms zustande gekommen (173). Ofloxacin besitzt ein breites Wirkungsspektrum. Es umfaßt bei den grampositiven Keimen *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, Enterokokken und Streptokokken der Gruppe A, C und D. Unter den gramnegativen Erregern werden

erfaßt: *E. coli*, *Haemophilus influenzae*, *Citrobacter*, *Acinetobacter* spp., *Salmonella* spp., *Klebsiella* spp., *Bacterioides fragilis*, *Enterobacter* spp., *Neisseria*, *Serratia* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp. und *Peptostreptokokken* (132, 135). Ofloxacin wird enteral schnell und nahezu vollständig resorbiert (27), bei nierengesunden Individuen werden 90% der Muttersubstanz im Urin gefunden (109). Ofloxacin wird praktisch vollständig in nicht-metabolisierter Form über die Nieren ausgeschieden. Die Serumeliminationshalbwertszeit beträgt 6 Stunden, die Serumproteinbindung wird mit 20-30 % angegeben und liegt in der gleichen Größenordnung wie die anderen Gyrasehemmer (27, 109). Wie schon erwähnt, ist die Metabolisierung von Ofloxacin unbedeutend: etwa 1% wird als antibakteriell unwirksames Glukuronid ausgeschieden (26).

2.5.8 Ciprofloxacin

Ciprofloxacin gehört ebenfalls zur dritten Generation der Gyrasehemmer. Seine Resistenzeigenschaften decken sich etwa mit denen von Ofloxacin, das Wirkungsspektrum und die antibakterielle Aktivität machen Ciprofloxacin zur derzeit wirksamsten Substanz unter den modernen Gyrasehemmern (24, 50). Ciprofloxacin wird nach oraler Gabe mit 50 % nicht so gut resorbiert wie Ofloxacin (106), im 24-Stunden-Urin wird ein Drittel der Dosis unverändert wiedergefunden. Die Metabolisierung spielt eine deutlich größere Rolle: Etwa 22 % der eingesetzten Dosis liegt vor in Form harnfähiger Metaboliten mit deutlich verringerter antibakterieller Aktivität (109).

3. METHODIK

Verlaufsbeobachtungen der Serumkonzentrationen sind für pharmakologische Effekte von Antibiotika wenig aussagefähig. Über die Wirkstoffkonzentration im Zielgewebe - hier in gynäkologischen Organen - und damit über die mikrobiologische/therapeutische Relevanz ist bei den neueren Substanzen wenig bekannt. Die sich daraus ergebende Problemstellung veranlaßte die vorliegenden Untersuchungen.

3.1. Dosierung, Applikation

Die Substanzen wurden in Form einer perioperativen Kurzzeitprophylaxe als einmalige Gabe durchweg intravenös verabreicht. Die Substanzgabe geschah überwiegend 50-60 min. präoperativ während der Narkoseeinleitung. Ofloxacin und Ciprofloxacin wurden hingegen per os zusammen mit der oralen Prämedikation auf Station verabreicht. Die Dosierung orientierte sich an den Empfehlungen der Hersteller. Dosierung und Applikationsform sind in der folgenden Tabelle 1 zusammengefaßt.

Piperacillin	Apalcillin	Ticarcillin Clavulansäure
4.0 g	3.0 g	3.2 g
i.v. Kurzinfusion		

Temocillin	Azthreonam	Cefmenoxim
1.0 g	1.0 g	1.0 g
i.v. Bolus - Injektion		

Ofloxacin	Ciprofloxacin
0.2 g	1.0 g
oral	

Tabelle 1: Dosierung und Applikationsform verschiedener Antibiotika bei der perioperativen Kurzzeitprophylaxe.

3.2. Blutentnahmen

Unmittelbar vor der Wirkstoffapplikation wurde eine Blutprobe zur Bestimmung des Leerwertes entnommen. Die nachfolgenden frühen Blutentnahmen richteten sich nach dem Zeitpunkt der Antibiotikagabe. Sie erfolgten jeweils 15, 30, 60, 90 und 120 Minuten im Anschluß an die Applikation. Bei einem Teil der Untersuchungen wurden späte Materialentnahmen durchgeführt. Zu diesem Zwecke mußte die Wirkstoffgabe, da durchwegs zeitig am Vormittag operiert wurde, in der Nacht bzw. in den frühen Morgenstunden vorgenommen werden. Diese etwa 4-stündige präoperative Applikationsweise konnte nur solchen Patienten zugemutet werden, die ohnehin unter einer Dauermedikation standen. Grundsätzlich wurde gleichzeitig mit der Gewinnung des Operationspräparates eine Blutprobe entnommen. Die Serumherstellung erfolgte unmittelbar nach Versuchsende bei 2400 Umdrehungen/min., anschließend wurden die Serumproben bei -27°C aufbewahrt. Lediglich die Serumproben aus den Versuchen mit der Ticarcillin/Clavulansäure-Kombination mußten wegen der Labilität von Clavulansäure in flüssigem Stickstoff gelagert werden.

3.3. Gewebegewinnung

Indikationen zur Durchführung der Operationen waren Uterus myomatosus und andere benigne gynäkologische Tumoren, Lescensus genitalis sowie gynäkologische malignome. Dem-

entsprechend erfolgten die Eingriffe auf vaginalem oder abdominalem Weg. Als Materialentnahmezeitpunkt wurde das Abklemmen der 2. A. uterina festgelegt. Je nach Umfang der Intervention und anatomischen Situation wurde Gewebe aus Vagina, Endocervix, Parametrium, Perimetrium, Myometrium, Endometrium, Tube, Ovar und aus Myomknoten, soweit vorhanden, entnommen. Jede Gewebeprobe wurde unmittelbar nach der Uterusexstirpation mit dem Skalpell scharf herausgetrennt, anhaftendes Blut mit einem trockenen, sterilen Tupfer entfernt und in ein beschriftetes, steriles Plastikgefäß übergeführt. Die Aufbewahrung erfolgte ebenfalls bis zum Abschluß der Versuchsreihe zusammen mit den zugehörigen Serumproben bei -27°C , lediglich das Material aus den Versuchen mit der Ticarcillin/Clavulansäure-Kombination lagerten in flüssigem Stickstoff.

4. ANALYTIK

4.1. Analysengang, Auswertung

Die Messung der Wirkstoffgehalte in den Serum- und Gewebeproben wurde mikrobiologisch nach der Agar-Diffusionsmethode im Agar-Lochtest durchgeführt (2). Hierzu wurden zunächst für jedes untersuchte Präparat Kleinstandards aus den Reinstoffen hergestellt. Von diesen Stammlösungen wurden

Verdünnungsreihen entsprechend der in den gewonnenen Serum- bzw. Geweeprouen erwarteten Wirkstoffkonzentrationen und entsprechend der Nachweisempfindlichkeit des eingesetzten Testkeimes erstellt. Die Herstellung der Serum-Standard-Verdünnungsreine erfolgte mit einem Plasma-Phosphat-Puffer-Gemisch (Verhältnis 1:1), Verdünnungen für den Gewebestandard wurden nur mit Puffer ohne Plasmazusatz vorgenommen.

Zur Anfertigung der Agar-Platten wurden 200 ml des autoklavierten Agars mit dem entsprechenden Testkeim aus einer 16-Stunden-Kultur versetzt und auf 50 cm x 30 cm Glasplatten ausgegossen. Im Anschluß an eine zweistündige Trocknung der Agarplatten wurden mit einem sterilen Korkbohrer (Durchmesser 0,5 cm) Löcher aus dem Agar ausgestanzt. Diese Löcher dienten zur Aufnahme von exakt 45 µl des Analysenmaterials. Der Aufschluß der Geweeprouen erfolgte mit Hilfe des Coleworth-Stomacher Nr. 80. Hierzu wurde das Material gewogen, mit der dreifachen Menge seines Gewichtes in Phosphat-Pufferlösung aufgenommen und anschließend zwischen zwei Stahlplatten in einem sterilen Kunststoffbeutel 10 min. eluiert. Dieses Eluat konnte entweder direkt im Agar-Lochentest verarbeitet werden oder wurde bei hohen Wirkstoffgehalten auf einen entsprechenden, in die Dosiskurve passenden, Konzentrationsbereich verdünnt.

Die beschickten Agar-Platten wurden in einer wasserdampf-gesättigten Atmosphäre 18 Std. bei 37°C bebrütet. Die Vermessung der Hemmhofdurchmesser erfolgte mit Hilfe eines von

unten beleuchteten Projektionsgerätes mit eingebauter Ionius-Meßvorrichtung (Leebrook Microbiological Zone Reader). Alle Bestimmungen wurden dreifach ausgeführt und die Meßergebnisse gemittelt. Hemmhöfe und Wirkstoffkonzentrationen der Stammeskurven stehen zueinander in einer halblogarithmischen Beziehung, die durch entsprechende graphische Darstellung - Hemmhöfe auf der Ordinate, Konzentrationen auf der Abszisse - linearisiert werden. In diese Eichkurven wurden die aus Serum- bzw. Gewebeproben ermittelten Hemmhofdurchmesser eingesetzt, die entsprechenden Konzentrationen auf der Abszisse abgegriffen und mit den relevanten Verdünnungsfaktoren multipliziert. Die resultierenden Werte ergaben den Wirkstoffgehalt pro Milliliter Serum bzw. pro Gramm Gewebe. Schließlich wurde von der im Gewebe ermittelten Antibiotikakonzentration noch jener auf die Blutkontamination zurückgehende Anteil abgezogen. Die hierfür notwendige Hämoglobinbestimmung erfolgte nach der Hämoglobinzyanid-Methode (Boehringer, Mannheim).

4.2. Testkeime, Nährboden, Puffersysteme

4.2.1. Piperacillin

Testkeim: L. coli V 6311/65; 1,5 % Keimeinsaat

Agar: Antibiotic Medium No. 2 (Oxoid)

Phosphatpuffer: pH 7,0

4.2.2. Ampicillin

Testkeim: *E. coli* V 6311/65; 1,5 % Keimeinsaat

Agar: Antibiotic Medium No. 2 (Oxoid)

Phosphatpuffer: pH 7,0

4.2.3. Ticarcillin

Testkeim: *Sarcina lutea* ATCC 9341; 2,5% Keimeinsaat

Agar: Antibiotic Medium No. 2 (Oxoid)

Phosphatpuffer: pH 7,0

4.2.4. Clavulansäure

Testkeim: *Klebsiella pneumoniae* NCTC 10696; 3,5% Keimeinsaat.

Die Betalactamaseaktivität des Testkeims wurde
durch 5 I.E./ml Penicillin gebunden.

Agar: Antibiotic Medium No. 2 (Oxoid)

Phosphatpuffer: pH 6,5

4.2.5. Temocillin

Testkeim: *E. coli* V 6311/65; 1,5% Keimeinsaat

Agar: Mueller-Hinton (Oxoid)

Phosphatpuffer: pH 7,0

4.2.6. Aztreonam

Testkeim: *E. coli* V 6311/65; 1,5 % Keimeinsaat

Agar: Antibiotic Medium No. 2 (Oxoid)

Phosphatpuffer: pH 7,0

4.2.7. Cefmenoxim

Testkeim: *Bac. subtilis* APCC 6633; 1% Keimeinsaat

Agar: Mueller-Hinton +4% NaCl (Oxoid)

Phosphatpuffer: pH 7,0

4.2.8. Ofloxacin

Testkeim: *Klebsiella pneumoniae* NCT1 10 896; 1,5% Keimeinsaat

Agar: Antibiotic Medium No. 2 (Oxoid)

Phosphatpuffer: pH 7,0

4.2.9. Ciprofloxacin

Testkeim: *E. coli* V 6311/65; 1,5 % Keimeinsaat

Agar: Antibiotic Medium No. 2 (Oxoid)

Phosphatpuffer: pH 7,0

5. ERGEBNISSE

Die mit den oben angegebenen Verfahren gewonnenen Ergebnisse sind im folgenden für jede untersuchte Substanz gesondert dargestellt.

5.1. Piperacillin

Die Serum- und Gewebeproben wurden bei 29 gynäkologischen Patientinnen gewonnen, welche präoperativ einmalig 4 g Piperacillin als intravenöse Kurzinfusion erhalten hatten. Das Alter der Probandinnen lag zwischen 26 und 67 Jahren, es betrug im Mittel $44,8 \pm 10,5$ Jahre. Insgesamt kamen 172 Serumproben zur Analyse (Tab. 2).

Tabelle 2: Piperacillinkonzentrationen (mcg/ml) im Serum in Abhängigkeit vom Applikationszeitpunkt (n=172)

min.post appl.	Piperacillin (mcg/ml)		n
	x	$\pm$ s x	
Leerwert	0		29
15	304,6	$\pm$ 133,2	29
30	199,7	$\pm$ 66,7	28
60	131,1	$\pm$ 59,9	29
90	74,6	$\pm$ 46,4	29
120	46,7	$\pm$ 42,6	28

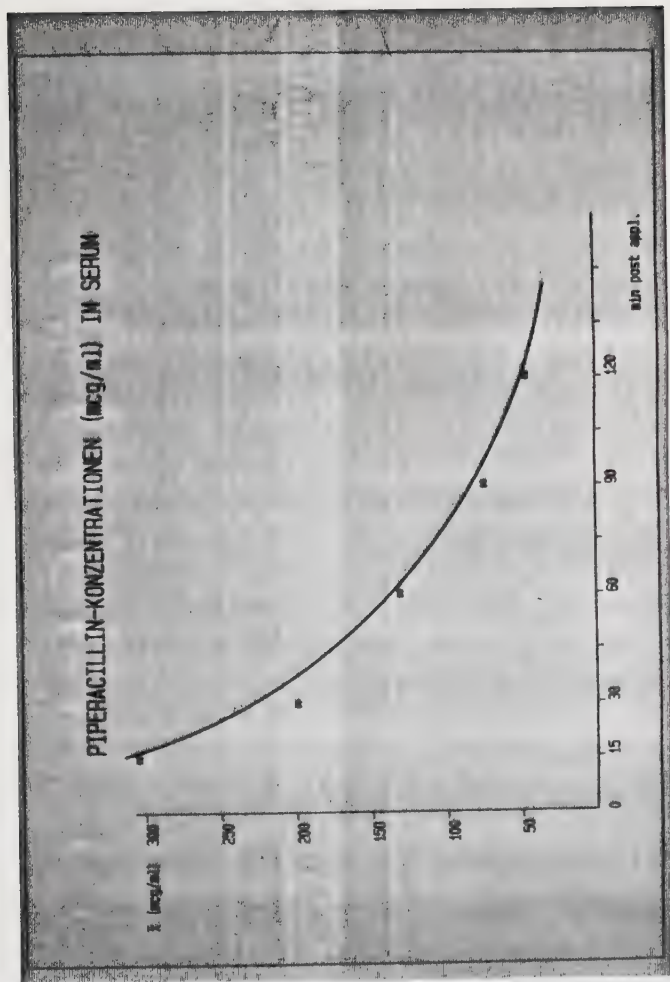


Abb. 1: Piperacillinkonzentration im Serum (mcg/ml) nach intravenöser
venöser Kurzinfusion (4 g) in Abhängigkeit von der Zeit post
application

Über Art und Anzahl der nach Piperacillingabe entnommenen Gewebeproben (n = 140) orientiert die nachfolgende Tabelle:

Tabelle 3: Gewebeart, Entnahmezeitpunkte (min. post appl.), Anzahl der gynäkologischen Gewebeproben nach präoperativer Piperacillingabe

Gewebeart	15 min.	30 min.	60 min.	total
Vagina	6	4	3	13
Cervix	6	8	4	18
Parametrium	6	7	4	17
Perimetrium	7	8	4	19
Myometrium	5	8	4	17
Endometrium	4	6	3	13
Tube	5	8	5	18
Ovar	3	4	4	11
Myom	3	5	6	14
	45	58	37	140

In der nachfolgenden Tabelle sind die Piperacillinkonzentrationen in den verschiedenen Gewebearten, abhängig vom Applikationszeitpunkt, in absoluten Werten sowie unter Bezug auf die zum Entnahmezeitpunkt ermittelten Serumkonzentrationen in relativen Werten wiedergegeben.

Tabelle 4: Piperacillin-Gewebespiegel absolut (mcg/g) und relativ

Gewebeart	15 min.		30 min.		60 min.	
	(mcg/g)	%	(mcg/g)	%	(mcg/g)	%
Vagina	23,4 ± 16,7	7,7	21,2 ± 13,3	10,6	13,9 ± 6,6	10,6
Cervix	8,7 ± 6,6	2,9	25,5 ± 23,7	12,8	23,9 ± 20,4	18,2
Parametrium	46,6 ± 17,2	15,2	20,7 ± 11,8	10,4	28,3 ± 8,8	21,6
Perimetrium	33,6 ± 21,9	11,0	13,8 ± 13,7	6,9	14,7 ± 13,9	11,2
Myometrium	65,2 ± 75,7	21,4	25,4 ± 21,7	12,7	15,4 ± 12,8	11,8
Endometrium	15,7 ± 13,5	5,2	17,4 ± 15,5	8,7	34,1 ± 20,9	26,0
Tube	20,6 ± 13,6	6,8	19,6 ± 17,2	9,8	34,2 ± 25,9	26,1
Ovar	11,0 ± 13,1	3,6	17,9 ± 13,4	9,0	16,1 ± 3,7	12,3
Myom	69,6 ± 67,2	22,9	41,1 ± 36,3	20,6	22,7 ± 13,4	17,3

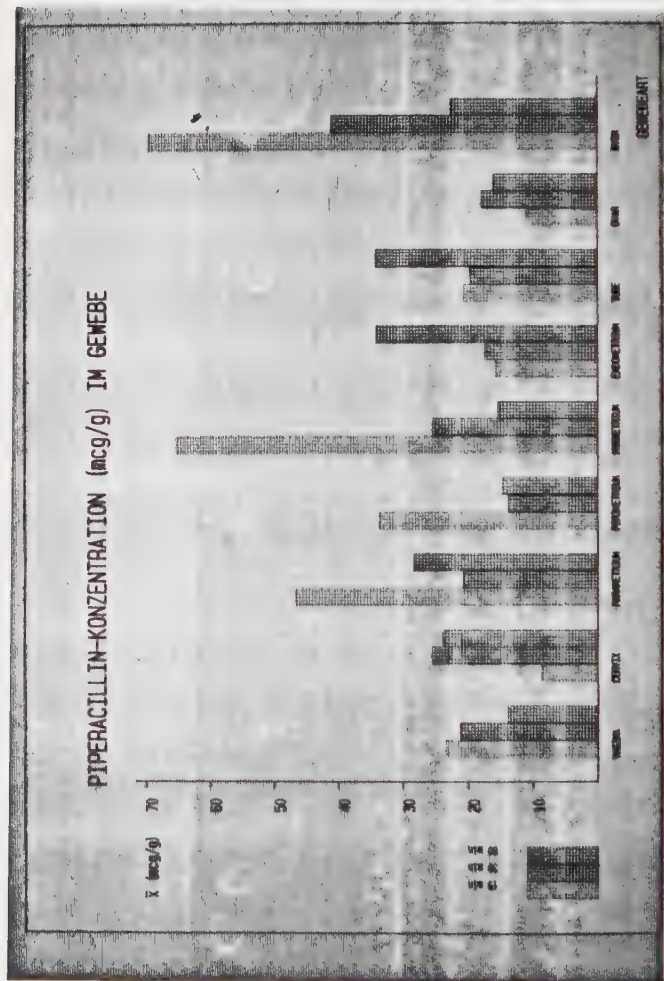


Abb. 1: Piperacillinkonzentrationen in verschiedenen Geweben nach intravenöser Applikation.

Die Konzentrationen im Blut und im Urin sind in der Tabelle angegeben.

5.2. Apalcillin

12 Patientinnen erhielten einmalig 3 g Apalcillin als intravenöse Kurzinfusion. Das Alter lag zwischen 38 und 63 Jahren, im Mittel bei $43,2 \pm 15,5$ Jahren. Es wurden insgesamt 71 Serumproben analysiert (Tab. 5).

Tabelle 5: Apalcillin-Konzentration (mcg/ml) in 71 Serumproben im Abhängigkeit vom Applikationszeitpunkt

Apalcillin (mcg/ml)		
min.post appl.	$\bar{x} \pm s$	n
Leerwert	0	12
15	$198,5 \pm 32,1$	12
30	$155,7 \pm 20,1$	12
60	$100,7 \pm 15,4$	12
90	$82,6 \pm 13,0$	12
120	$36,0 \pm 6,9$	11

Insgesamt 87 Proben aus 9 verschiedenen Gewebearten des weiblichen Genitaltraktes wurden entnommen (Tab. 6).

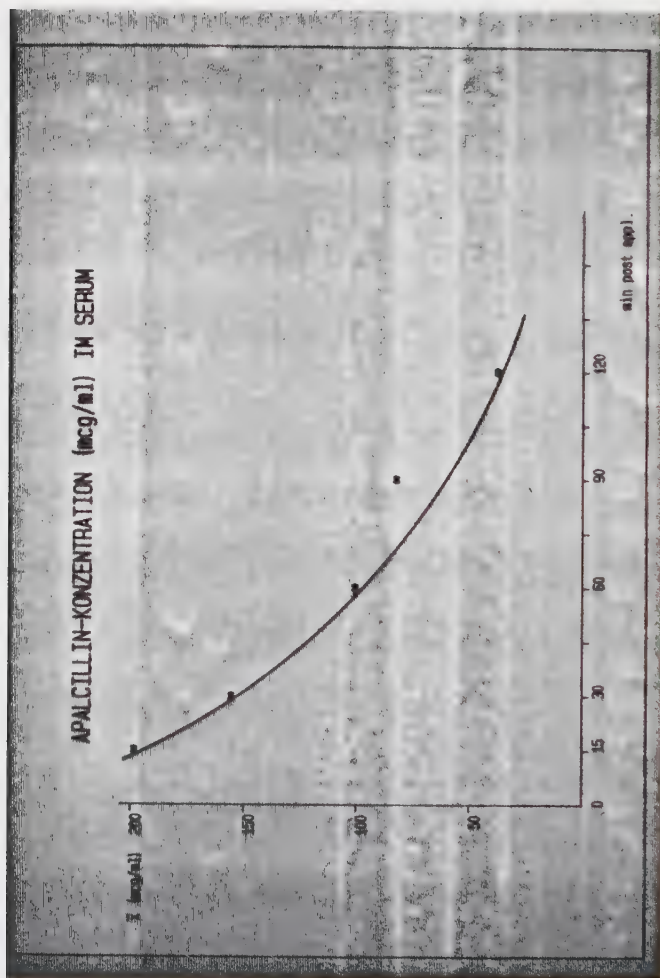


Abb. 3: Apacillinkonzentration, in Bezug genommen in Abhängigkeit von Applikationszeitpunkt

Tabelle 6: Gewebeart, Entnahmetag (min. post appl.)
Anzahl der Proben nach präoperativer Apalcillingabe

Gewebeart	Probenzahl pro Entnahmezeitpunkt			n (total)
	15 min.	30 min.	60 min.	
Vagina	2	4	5	11
Cervix	2	4	5	11
Parametrium	2	4	5	11
Perimetrium	2	4	5	11
Myometrium	2	4	5	11
Endometrium	2	4	5	11
Tube	2	4	5	11
Ovar	-	2	3	5
Myom	-	3	2	5

Die in diesen Proben nachgewiesenen Apalcillin-konzentrationen (mcg/g) sind in Tab. 7 als arithmetische Mittelwerte und deren Standardabweichungen sowie als Prozentwert der zum Zeitpunkt der Gewebeentnahme nachgewiesenen Serumspiegel wiedergegeben.

Tabelle 7: Gewebespiegel von Apalcillin absolut (mcg/g) und relativ (%)

Gewebeart	Entnahmezeitpunkte (min. post applicationem)				%	30 min. (mcg/g)	%	60 min. (mcg/g)	%
	15 min. (mcg/g)	15 min.	30 min.	30 min.					
Vagina	0,3 ±	4,5	4,2	12,8 ±	13,4	6,3	10,6 ±	8,9	10,7
Cervix	1,8 ±	2,6	0,9	3,5 ±	6,4	2,3	12,4 ±	13,8	12,5
Parametrium	24,4 ±	6,9	12,3	27,9 ±	10,6	17,9	21,4 ±	12,0	21,5
Perimetrium	25,0 ±	10,5	13,0	22,4 ±	6,7	14,4	20,5 ±	10,7	22,5
Myometrium	21,0 ±	9,4	11,0	18,7 ±	9,2	12,0	18,4 ±	5,8	10,5
Endometrium	21,9 ±	3,6	11,0	12,1 ±	2,3	7,6	17,7 ±	7,6	17,6
Tube	10,4 ±	3,2	8,3	19,6 ±	4,0	12,6	22,9 ±	4,2	22,4
Ovar	0	0	0	4,9 ±	1,3	3,2	20,8 ±	2,8	20,7
Myom	0	0	0	28,6 ±	7,6	18,4	23,0 ±	10,3	23,0

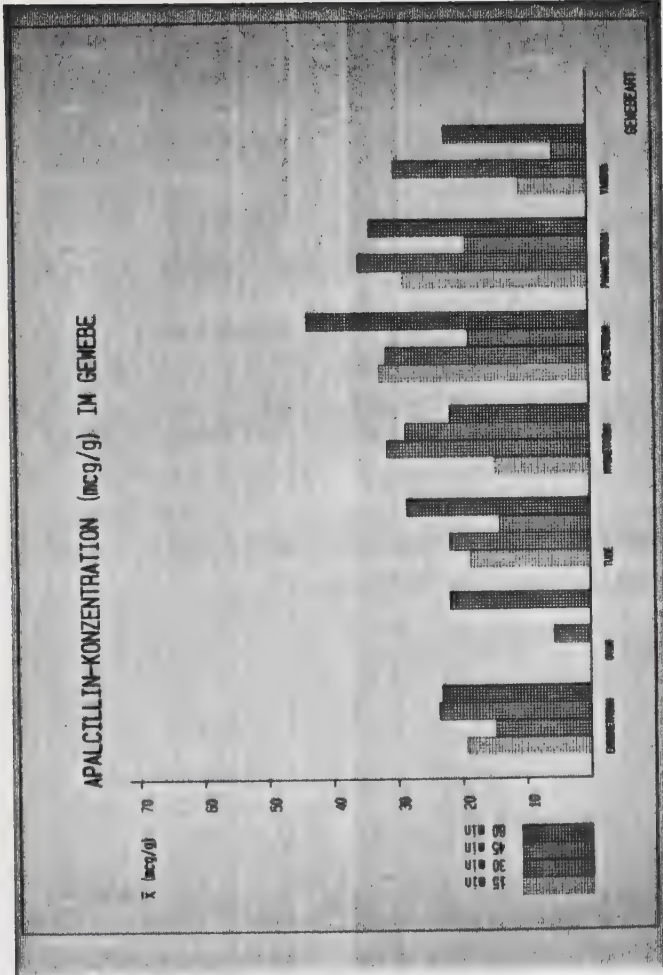


Abb. 1: Apalcillinkonzentration in verschiedenen Geweben 15, 30, 45 und 60 Minuten post application.

5.3. Ticarcillin/Clavulansäure

Ticarcillin/Clavulansäure wurde als intravenöse Kurzinfusion in der Dosis von 3,2 g an 16 Patientinnen verabreicht. In dieser Substanzmenge enthalten 3 g auf Ticarcillin, 0,2 g auf Clavulansäure. Das Alter der Patientinnen lag zwischen 31 und 75 Jahren, der Mittelwert betrug $45,5 \pm 9,8$ Jahre. 138 Serumproben wurden in Abhängigkeit vom Injektionszeitpunkt auf ihre Ticarcillin- und Clavulansäurekonzentrationen untersucht (Tab. 6).

Tabelle 8: Konzentrationen (mcg/ml) von Ticarcillin und Clavulansäure in 138 Serumproben in Abhängigkeit vom Applikationszeitpunkt

min.post appl.	Ticarcillin (mcg/ml)		Clavulansäure (mcg/ml)	
	$\bar{x} \pm s$	n	$\bar{x} \pm s$	n
Leerwert	0	16	0	7
15	$224,9 \pm 87,3$	16	$36,5 \pm 11,5$	7
30	$155,3 \pm 56,5$	16	$26,6 \pm 9,2$	7
60	$96,5 \pm 58,1$	16	$17,5 \pm 2,8$	7
90	$70,0 \pm 42,2$	15	$13,1 \pm 4,4$	7
120	$66,1 \pm 53,6$	13	$8,2 \pm 2,5$	5
150	$22,6 \pm 9,1$	6	-	-

56 Gewebeproben wurden 30 min. nach Applikation des Antibiotikums entnommen.

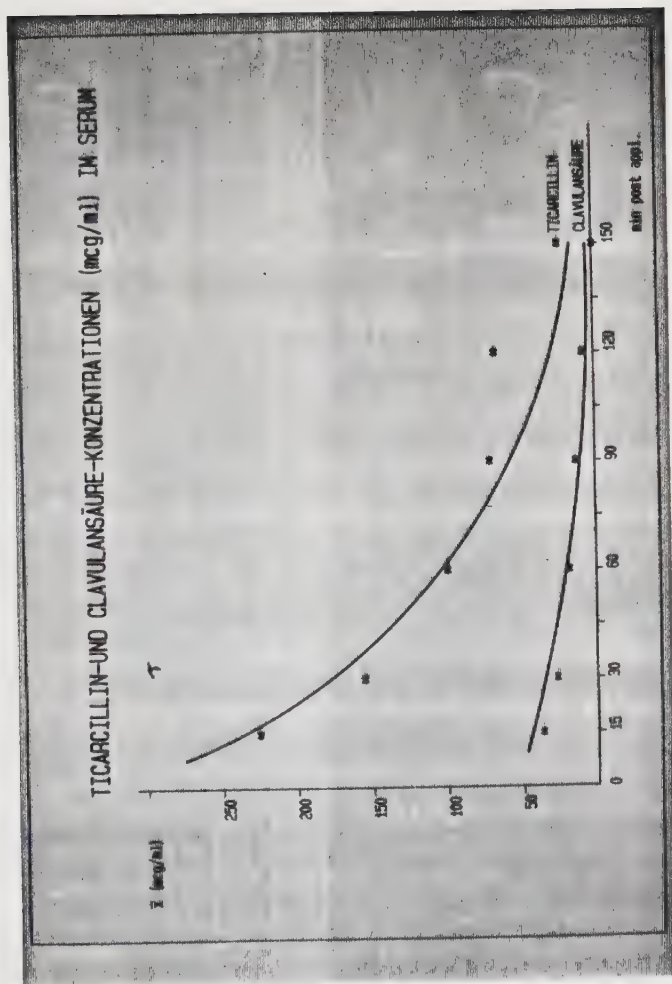


Abb. 5: Serumkonzentration (mcg/ml) von Ticarcillin und Clavulansäure
in Abhängigkeit von Applikationszeitpunkt

In den Gewebeproben wurden jeweils getrennt die Konzentrationen von Ticarcillin und Clavulansäure bestimmt.

Tabelle 9: Konzentration (mcg/g) von Ticarcillin und Clavulansäure in gynäkologischen Geweben 30 min. post. appl.

Gewebeart	Ticarcillin (mcg/g)	%	n	Clavulansäure (mcg/g)	%	n
Vagina	16,9 ± 13,7	10,9	6	9,8	36,8	6
Cervix	15,7 ± 8,4	10,1	7	3,9 ± 0,7	14,7	6
Parametrium	25,5 ± 18,7	16,4	7	5,9 ± 4,6	22,2	6
Perimetrium	20,3 ± 7,3	13,1	7	5,2 ± 3,3	19,6	6
Myometrium	20,2 ± 17,7	13,0	7	6,6 ± 5,7	24,8	6
Endometrium	30,7 ± 13,3	19,8	7	11,6 ± 6,6	43,6	6
Tube	14,8 ± 12,9	9,5	7	6,1 ± 6,6	22,9	6
Ovar	10,4 ± 11,5	6,7	3	4,0 ± 3,9	15,0	3
Myom	28,2 ± 15,6	18,2	5	9,1 ± 8,0	34,2	4

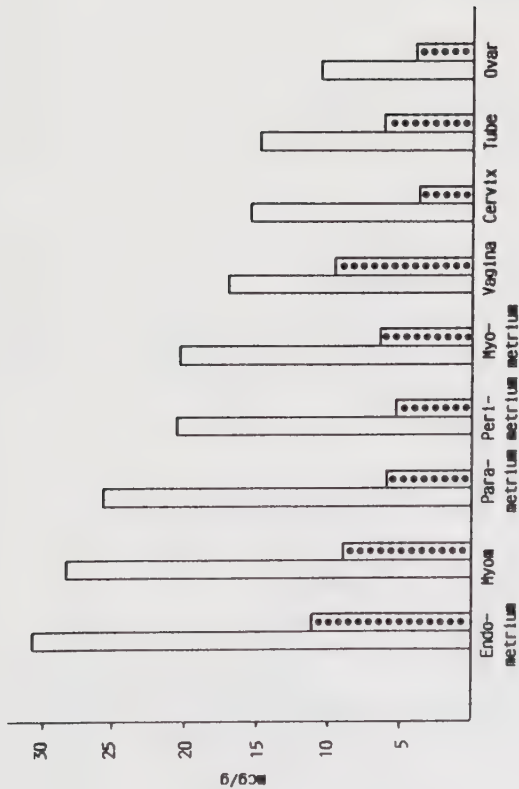


Abb. 6: Konzentration von Ticarcillin und Clavulansäure (mcg/g)
30 Minuten post applicationem
□ Ticarcillin ▤ Clavulansäure

In 95 untersuchten Gewebeproben bei normaler Tiefkühlagerung (bis -30°C) lagen die Clavulansäuregehalte durchweg unter der Nachweisgrenze.

5.4. Temocillin

Temocillin wurde in 2 getrennten Studien geprüft, und zwar zunächst in einer Kurzzeitstudie: Gewebeverteilung bis max. 60 min. nach Applikation einschließlich Serumkinetik über 2 Stunden.

In einer weiteren Untersuchung wurde wegen der ungewöhnlich langen Halbwertszeit von Temocillin der Serumspiegelverlauf über 6 Stunden verfolgt. An diesen Untersuchungen waren 39 Patientinnen beteiligt, ihr Alter variierte zwischen 25 und 64 Jahren ($45 \pm 1,6$ Jahre).

In die Kurzzeitstudie waren 14 Patientinnen im Alter zwischen 29 und 52 Jahren ($43,1 \pm 5,8$ Jahre) einbezogen. Die bei der Narkoseeinleitung verabreichte Temocillindosis betrug für beide Versuchsansätze 1000 mg als intravenöse Bolusinjektion. Die Resultate der Serumspiegel und Gewebekonzentrationen aus der Kurzzeitstudie sind nachfolgend mitgeteilt.

Tabelle 10: Temocillinkonzentrationen im Serum (mcg/ml) in Abhängigkeit vom Applikationszeitpunkt

min.post appl.	Temocillin (mcg/ml)	
	$\bar{x} \pm s$	n
Leerwert	0	14
15	$127,5 \pm 55,0$	14
30	$92,3 \pm 34,1$	14
60	$61,4 \pm 23,9$	14
90	$50,8 \pm 22,5$	14
120	$36,9 \pm 19,0$	14

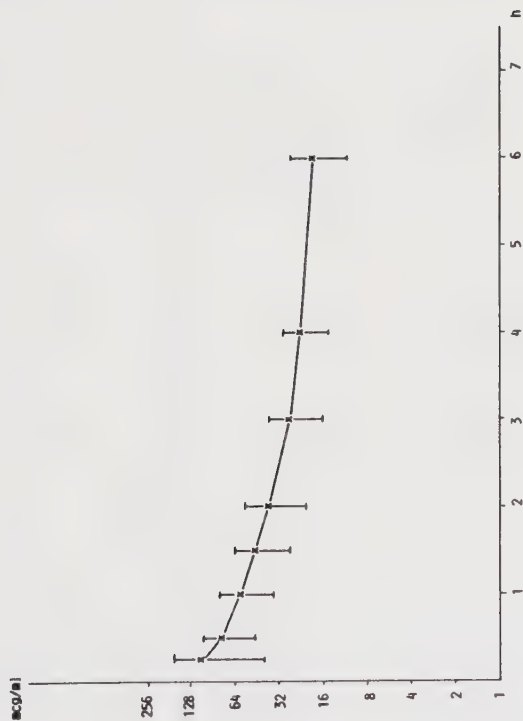


Abb. 7: Temocillinkonzentration im Serum (mcg/ml) in Abhängigkeit vom Applikationszeitpunkt

Die nächste Tabelle informiert über Art und Anzahl der Gewebeproben nach 30 bzw. 60 Minuten Einwirkdauer des Antibiotikums.

Tabelle 11: Gewebeart, Entnahmezeitpunkt (min. post appl.)
und Anzahl der gynäkologischen Gewebeproben
nach präoperativer Temocillinverabreichung

Gewebeart	Probenzahl pro Entnahmezeitpunkt		n (total)
	30 min.	60 min.	
Vagina	12	9	21
Cervix	13	9	22
Parametrium	11	9	20
Perimetrium	13	9	22
Myometrium	13	9	22
Endometrium	13	9	22
Tube	13	9	22
Ovar	3	3	6
Myom	7	4	11
	98	70	168

Die nachfolgende Tabelle orientiert über die in vorstehend aufgelisteten Gewebeproben 30 bzw. 60 min. nach Wirkstoffgabe gefundenen Temocillinkonzentrationen in absoluten Werten sowie relativ zu den zeitlich korrespondierenden Serumkonzentrationen.

Tabelle 12: Temocillin-Gewebekonzentrationen (mcg/g) absolut und relativ zum zeitlich entsprechenden Serumspiegel

Gewebeart	Entnahmezeitpunkte (min. post applicationem)				
	30 min.		60 min.		
	(mcg/g)	$\bar{x}$	(mcg/g)	$\bar{x}$	%
Vagina	5,4 $\pm$ 2,8	5,8	6,8 $\pm$ 6,1	11,1	
Cervix	3,4 $\pm$ 4,6	3,7	6,7 $\pm$ 6,7	10,9	
Parametrium	4,2 $\pm$ 2,8	4,6	8,4 $\pm$ 11,5	13,7	
Perimetrium	4,3 $\pm$ 3,4	4,6	4,0 $\pm$ 5,1	6,5	
Myometrium	4,0 $\pm$ 2,9	4,3	5,1 $\pm$ 3,9	8,3	
Endometrium	7,4 $\pm$ 4,9	8,0	7,9 $\pm$ 4,6	12,9	
Tube	3,9 $\pm$ 3,1	4,2	7,9 $\pm$ 7,1	12,9	
Ovar	9,0 $\pm$ 11,5	9,8	10,6 $\pm$ 10,8	17,3	
Myom	11,8 $\pm$ 4,2	12,6	5,8 $\pm$ 0,8	9,5	

Der über 6 Stunden verfolgte Serumspiegelverlauf ist in der folgenden graphischen Darstellung (Abb.8-16) wiedergegeben.

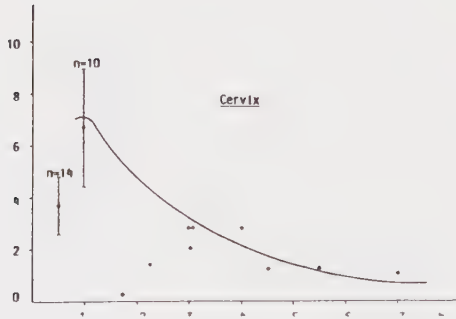
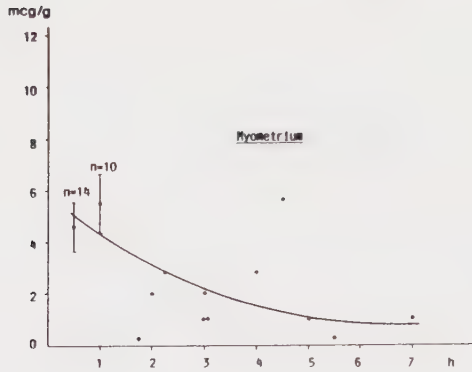


Abb. 8 und 9: Temocillinkonzentrationsverlauf im Myometrium und in der Zervix (mcg/g) in Abhängigkeit vom Applikationszeitpunkt

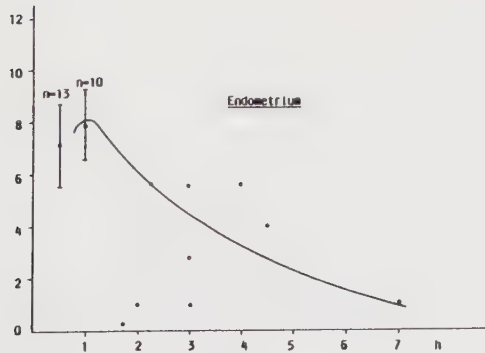
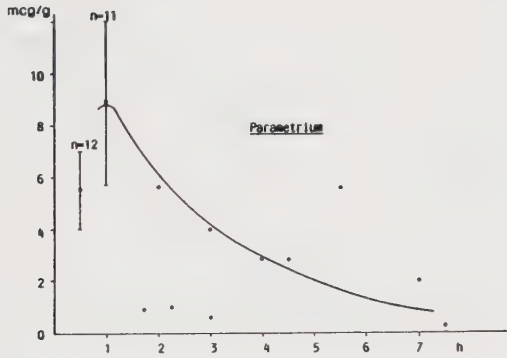


Abb. 10 und 11: Temocillinkonzentrationsverlauf im
Parametrium und Endometrium (mcg/g)
in Abhängigkeit vom Applikations-
zeitraum

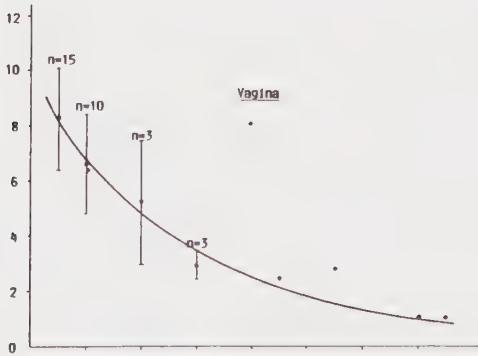
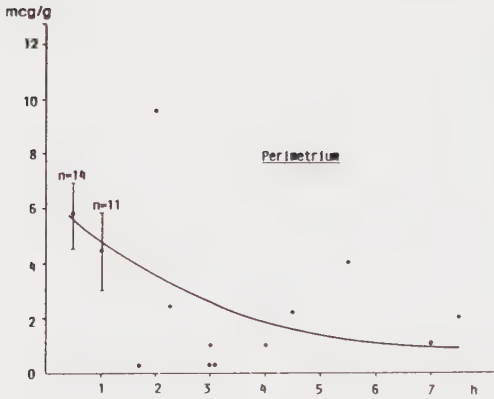


Abb. 12 und 13: Temocillinkonzentrationsverlauf im Perimetrium und in der Vagina (mcg/g) in Abhängigkeit vom Applikationszeitpunkt

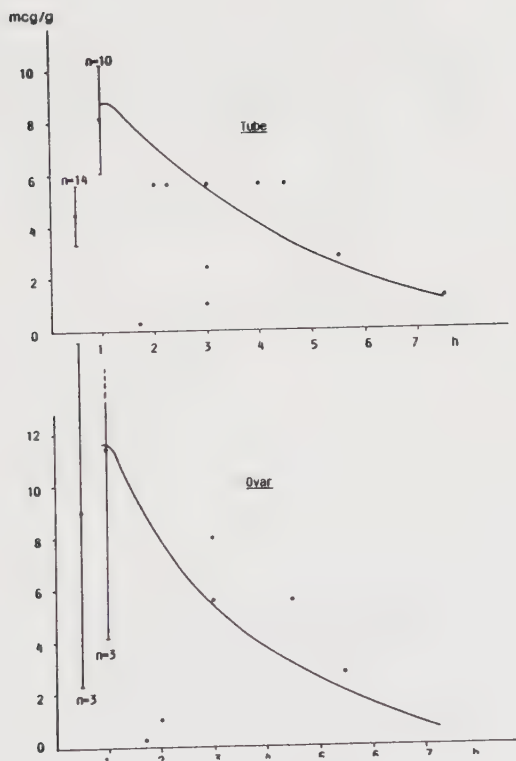


Abb. 14 und 15: Temocillinkonzentrationsverlauf in der Tube und im Ovar (mcg/g) in Abhängigkeit vom Applikationszeitpunkt

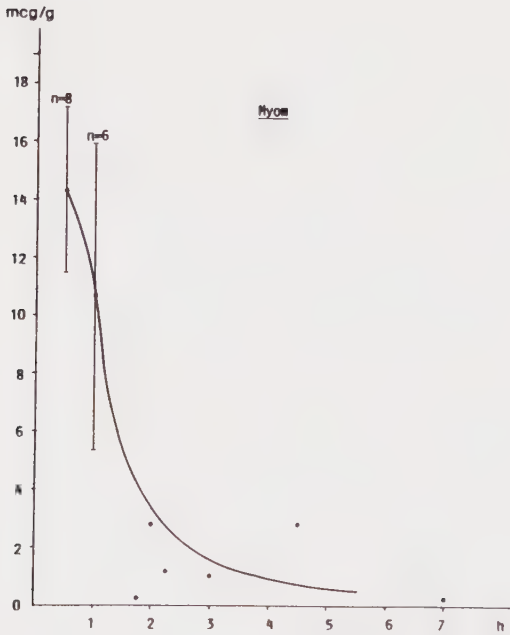


Abb. 16: Temocillinkonzentrationsverlauf im Hyom (mcg/g) in Abhängigkeit vom Applikationszeitpunkt

5.5. Aztreonam

An der Aztreonam-Studie waren 40 Patientinnen im Alter zwischen 30 und 74 Jahren beteiligt, das mittlere Alter betrug $46,6 \pm 11,3$ Jahre. Das Präparat wurde in der Markose-einleitungsphase in einer Dosis von 1000 mg als intravenöse Bolusinjektion verabreicht. Insgesamt 233 Serumproben wurden auf ihren Aztreonamgehalt untersucht (Tab. 13).

Tabelle 13: Aztreonam-Konzentrationen (mcg/ml) in 233 Serum -
proben in Abhängigkeit vom Applikationszeitpunkt

min.post appl.	Aztreonam (mcg/ml)		n
	x	$\pm$ s x	
Leerwert	0		40
15	49,7	$\pm$ 28,5	39
30	37,0	$\pm$ 19,9	40
60	25,6	$\pm$ 13,1	39
90	20,6	$\pm$ 12,5	39
120	15,1	$\pm$ 9,5	36

Lie 259 Gewebeproben nach Aztreonam-Gabe sind in der Tab. 14 spezifiziert.

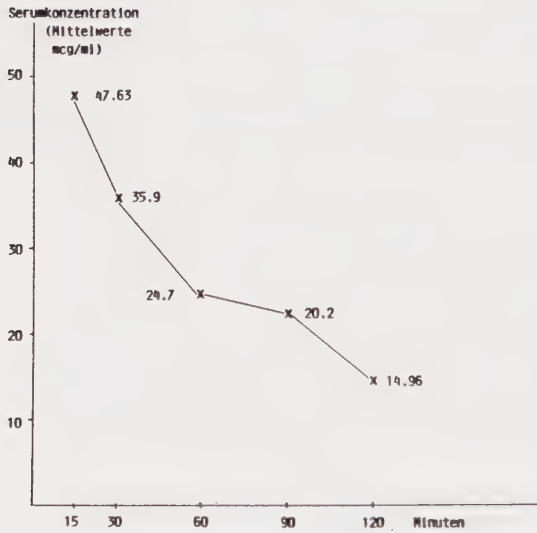


Abb. 17: Aztreonamkonzentration im Serum (mcg/g)
in Abhängigkeit vom Applikationszeitpunkt

Tabelle 14:

Art, Entnahmezeitpunkte (min. post appl.), Anzahl von gynäkologischen Gewebeproben nach präoperativer Aztreonam-Gabe

Gewebeart	Probenzahl pro Entnahmezeitpunkt (min. post appl.) n (total)				
	15 min.	30 min.	60 min.	90 min.	120 min.
Vagina	6	6	9	7	6
Cervix	6	6	9	7	6
Parametrium	6	6	8	7	5
Perimetrium	6	6	9	7	6
Myometrium	6	6	8	7	6
Endometrium	5	6	8	7	6
Tube	6	5	9	6	6
Ovar	2	-	2	4	2
Myom	2	4	3	5	4
	45	45	65	57	47
					259

Die Absolutwerte der Aztreonam-Gewebekonzentrationen enthält Tab. 15.

Tabelle 15: Aztreonam-Gewebekonzentrationen (mcg/g) in Abhängigkeit vom Applikationszeitpunkt

Gewebeart	min. post applicationem							
	15	30	60	90	120			
Vagina	0,5 ±	0,6	6,2 ±	9,0	4,2 ±	2,8	1,9 ±	3,1
Cervix	0		2,8 ±	3,2	2,1 ±	4,8	2,3 ±	4,8
Parametrium	3,7 ±	3,2	4,9 ±	3,7	3,2 ±	3,1	3,3 ±	4,7
Perimetrium	0,6 ±	0,7	4,9 ±	9,5	0,9 ±	1,8	1,3 ±	1,7
Myometrium	0,6 ±	1,4	1,1 ±	2,3	1,6 ±	2,7	0,9 ±	2,5
Endometrium	0,7 ±	1,6	15,3 ±	23,4	0,9 ±	1,2	2,1 ±	2,6
Tube	0,7 ±	1,1	4,4 ±	7,4	2,4 ±	2,4	1,0 ±	2,6
Ovar	0		0		0		0	
Myom	0,6 ±	0,8	0,8 ±	0,9	0		9,0 ±	12,7
								0

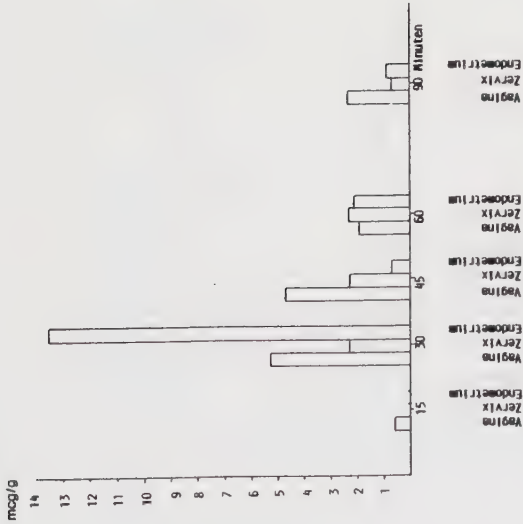


Abb. 18: Aztreonamkonzentration in Vagina, Zervix und Endometrium.
(mcg/g) 15, 30, 45 60 und 90 min. post applicationem

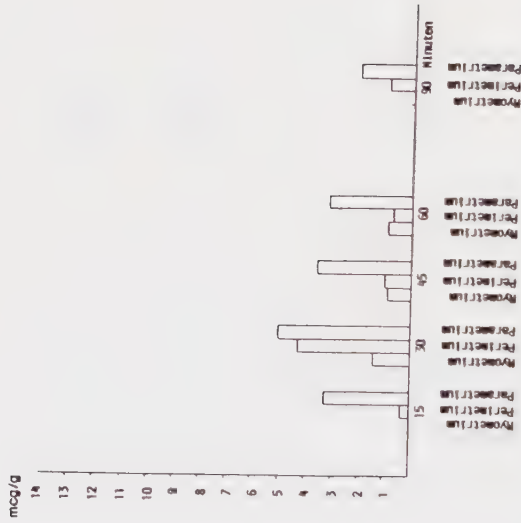


Abb. 19: Aztreonamkonzentration im Myometrium, Perimetrium und Parametrium (mcg/g) 15, 30, 45 60 und 90 min. post applicationen

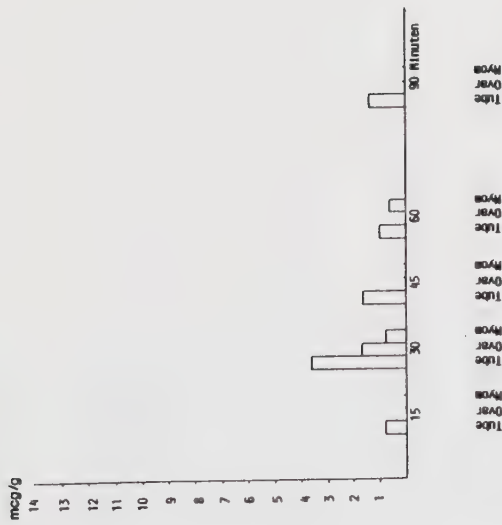


Abb. 20: Aztreonamkonzentration in Tube, Ovar und Myom (mcg/g) 15, 30, 60 und 90 min. post applicationem

Über die relativen Gewebespiegel orientiert Tab. 16.

Tabelle 16: Relative Aztreonam-Gewebespiegel (%) bezogen auf die korrespondierenden Serumkonzentrationen

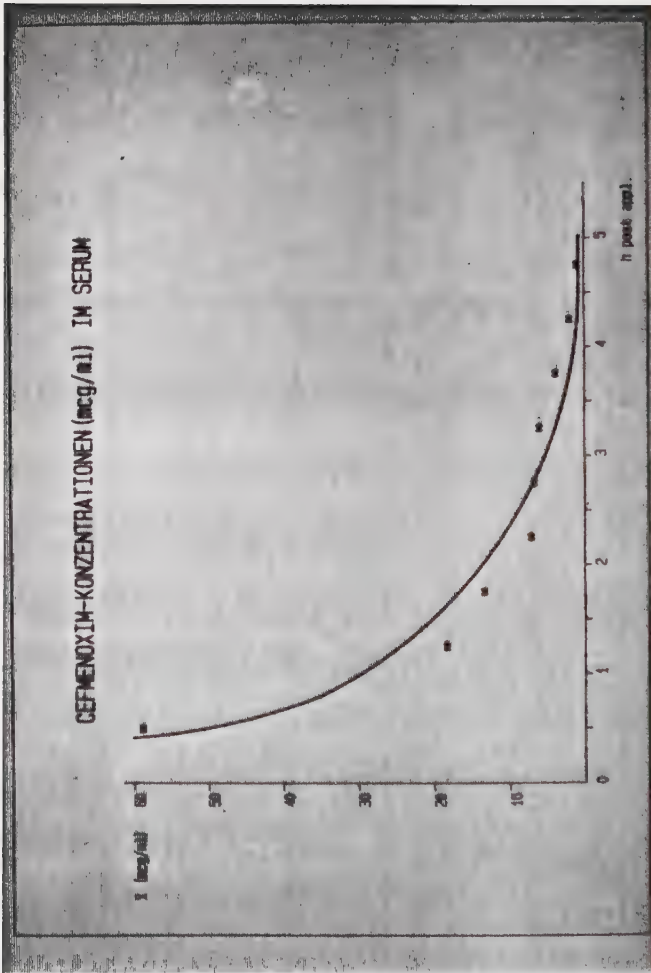
Gewebeart	min. post applicationem			
	15 min.	30 min.	60 min.	90 min.
Vagina	1,0	16,9	7,5	11,4
Cervix	0	7,4	9,1	3,4
Parametrium	7,5	13,3	12,8	10,4
Perimetrium	1,1	13,1	5,1	4,7
Myometrium	1,1	2,9	3,6	0
Endometrium	1,5	41,4	8,3	4,7
Tube	1,4	11,8	4,1	7,2
Ovar	0	0	0	0
Myom	1,2	2,2	37,5	0

5.6. Cefmenoxim

Cefmenoxim wurde im Rahmen einer Pilotstudie auf die bei perioperativer prophylaktischer Gabe über 5 Stunden erreichbaren Serumspiegelverläufe untersucht. Die Dosierung betrug 1000 mg als Bolusinjektion, 7 Patientinnen im Alter von 37 bis 75 Jahren ($49,3 \pm 11,8$) waren an der Untersuchung beteiligt. Der zeitliche Verlauf der im Serum gefundenen Konzentrationen ist aus der folgenden Tabelle ersichtlich.

Tabelle 17: Cefmenoxim-Konzentrationen (mcg/ml) im Serum in Abhängigkeit vom Applikationszeitpunkt

h post appl.	-1	1-1	1/2	1	1/2-2	2-2	1/2	2	1/2-3	3-3	1/2	3	1/2-4	4-4	1/2	4	1/2-5
x	58,8	18,3		13,3		7,1		6,7		6,0		3,9		2,0		1,0	
sx	$\pm 32,0$	$\pm 12,8$		$\pm 6,8$		$\pm 2,4$		$\pm 0,7$		$\pm 1,2$		$\pm 0,9$		-		-	
n	7	5		4		4		2		2		2		1		1	

[illegible]

Orientierende Daten über die Gewebekonzentrationen nach 60 min. Cefmenoxim-Exposition sind in der nächsten Tabelle aufgeführt.

Tabelle 18: Cefmenoxim-Konzentration (mcg/g) im Gewebe 60 min. nach intravenöser Applikation

Gewebeart	Vagina	Cervix	Parametr.	Perimetr.	Myometr.	Endometr.	Tube	Myometr.
x	17,2	9,6	30,4	14,4	10,4	17,2	13,9	8,8
sx	$\pm 7,4$	$\pm 1,4$	$\pm 3,3$	$\pm 4,8$	$\pm 2,6$	$\pm 6,2$	$\pm 0,6$	$\pm 3,7$
s	29,3	16,3	51,7	24,5	17,7	29,3	23,6	15,0

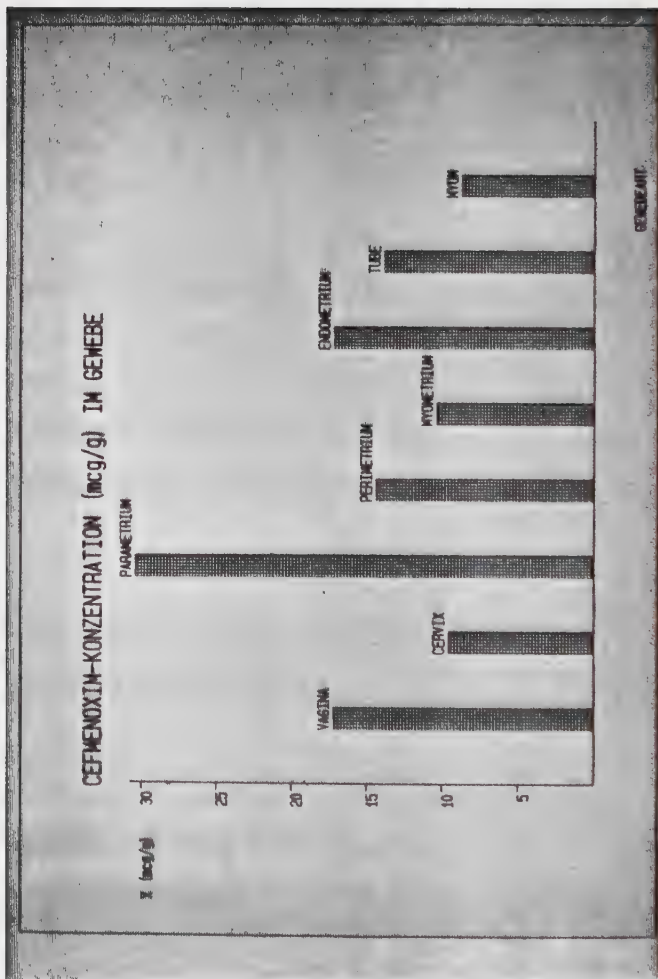


Abb. 1: Konzentration von Cefmenoxim im Gewebe von Frauen, die nach Applikation von 100 mg Cefmenoxim 12 h nach Applikation

5.7. Ofloxacin

16 Frauen zwischen 18 und 65 Jahren ($\bar{x}=39,6$ Jahre) wurden mit 200 mg Ofloxacin per os behandelt.

Ofloxacinaktivitäten im Serum und Gewebe wurden mehr als 10 Stunden lang kontrolliert. Die dabei nachgewiesenen Serumaktivitäten gehen aus der folgenden Tabelle hervor.

Tabelle 19: Serumkonzentrationen (mcg/ml) nach 200 mg Ofloxacin per os (n = 65)

h post appl.	1-1,5	1,5-2	2-2,5	2,5-3	3-3,5	3,5-4	4-4,5	4,5-5	5-5,5	10-12	12-14
$\bar{x} \pm s_x$	0	$2,24 \pm 0,91$	$2,41 \pm 0,57$	$2,13 \pm 0,64$	$1,91 \pm 0,64$	$1,77 \pm 0,49$	$1,59 \pm 0,48$	$1,30 \pm 0,30$	$1,17 \pm 0,02$	$0,34 \pm 0,16$	$0,42 \pm 0,26$

Der entsprechende Kurvenzug ist in der folgenden Darstellung graphisch veranschaulicht.

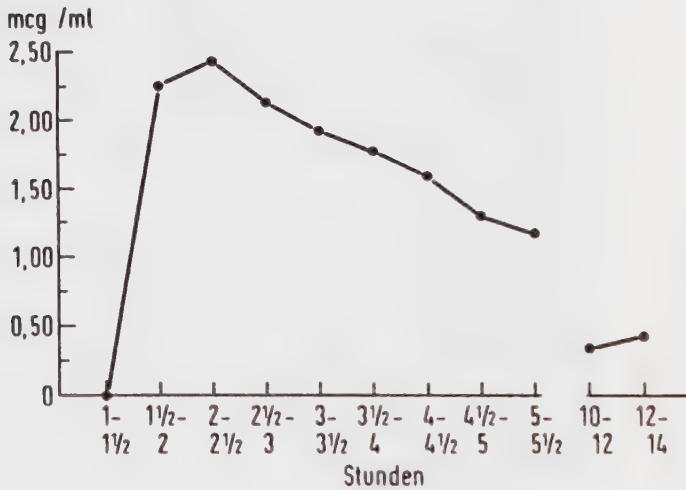


Abb. 23: Serumspiegelverlauf (mcg/ml) von Ofloxacin in Abhängigkeit vom Applikationszeitpunkt

Die gynäkologischen Gewebe wurden bis zu 10 Stunden nach Präparategabe auf ihre Hemmstoffaktivitäten untersucht (Tab. 20)

Tab. 20: Gewebekonzentrationen (mcg/g) nach 200 mg Ofloxacin per os (n = 75)

h post appl.	0-1-2	2 - 3	3 - 4	4 - 5	10
Vagina	0	0,35	1,00	0,85	0
Cervix	0	1,20	0,54	0,45	0
Perimetrium	0	0,69	1,74	0,82	0
Myometrium	0	1,17	1,25	1,12	0
Endometrium	0	2,65	1,52	1,63	0
Parametrium	0	1,00	1,06	1,47	0
Tube	0	0,95	0,04	0,97	0
Ovar	0	0,82	0,98	1,10	0
Myom	0	0	0,36	0,45	0

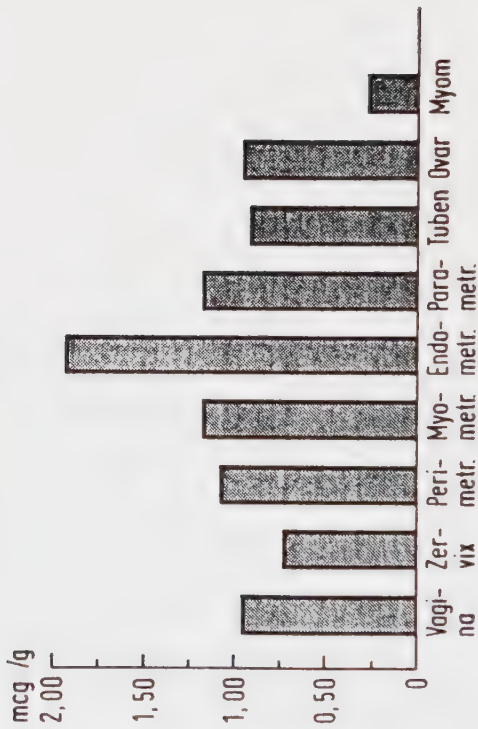


Abb. 24: Konzentration von Ofloxacin in gynäkologischen Geweben (mcg/g) bis zu 10 Stunden nach peroraler Applikation

5.8. Ciprofloxacin

Gleichfalls oral wurde Ciprofloxacin verabreicht. Dies geschah in einer Dosierung von 1000 mg bei 11 Patienten im Alter von 34 bis 65 Jahren (45 $\pm$ 12,3). Mit beginnender Markoseeinleitung wurden alle 30 min. Blutproben zur Bestimmung der Serumkonzentrationen entnommen. Die dabei gefundenen Werte sind in Tabelle 21 wiedergegeben.

Tab. 21: Serumkonzentrationen (mcg/ml) nach oraler Gabe von
1000 mg Ciprofloxacin (n=38)

h post appl.	-1	1-1,5	1,5-2	2-2,5	2,5-3	3-3,5	3,5-4	4 h
$\bar{x} \pm s_x$	0,42 $\pm 0,51$	1,83 $\pm 1,69$	2,88 $\pm 1,76$	3,04 $\pm 1,23$	2,66 $\pm 0,57$	2,41 $\pm 0,58$	1,98 $\pm 0,77$	2,05 $\pm 0,64$
n	3	4	6	6	5	6	5	3

Zur Veranschaulichung der Serumkinetik siehe die nachfolgend wiedergegebene Graphik.

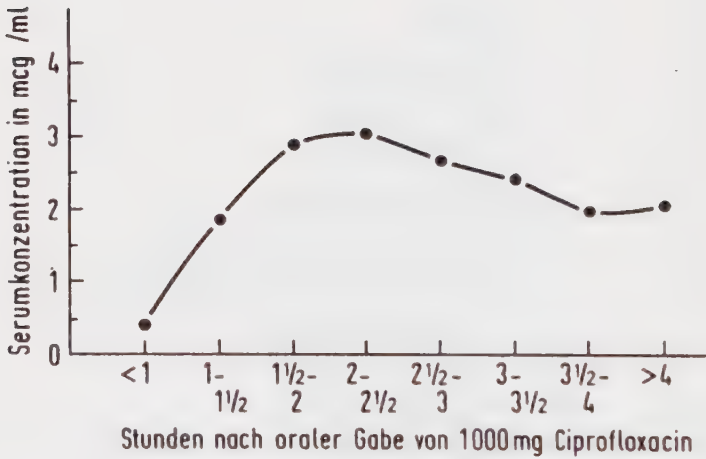


Abb. 25: Ciprofloxacinkonzentration im Serum (mcg/ml) nach peroraler Applikation

Gewebespiegel wurden bis zu 4 Stunden nach Ciprofloxacin-Exposition kontrolliert. Die entsprechenden Zahlenwerte gehen aus Tabelle 22 hervor.

Tab. 22: Gewebekonzentrationen (mcg/g) nach oraler Gabe von 1000 mg Ciprofloxacin (n = 82)

h post appl.	1 - 2	2 - 3	3 - 4
Vagina	0,69 ± 0,42	0,63 ± 0,44	0,16 ± 0,26
Cervix	0,50 ± 0,20	0,46 ± 0,38	0,74 ± 0,26
Perimetrium	0,71 ± 0,45	0,66 ± 0,70	0,66 ± 0,93
Myometrium	0,56 ± 0,23	0,62 ± 0,30	0,56 ± 0,82
Endometrium	0,57 ± 0,42	0,85 ± 0,76	1,26 ± 0,00
Parametrium	0,72 ± 0,53	0,76 ± 0,31	1,15 ± 0,72
Tube	0,49 ± 0,21	0,63 ± 0,36	0,70 ± 0,37

Die in Tabelle 22 wiedergegebenen Zahlen sind im folgenden Säulendiagramm dargestellt.

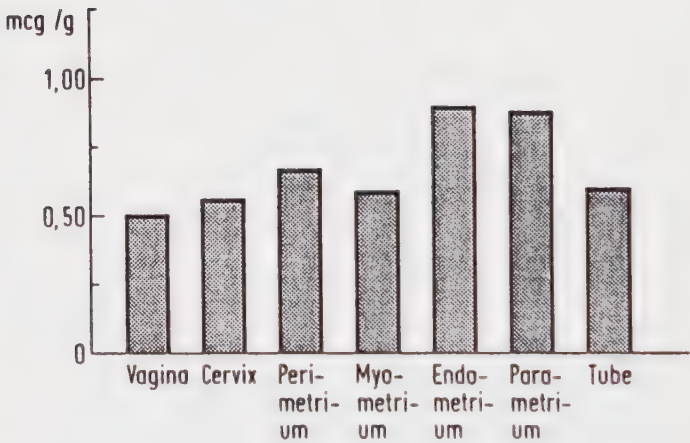


Abb. 26: Konzentration von Ciprofloxacin in gynäkologischen Geweben (mcg/g) bis zu 4 Stunden nach peroraler Gabe

6. DISKUSSION

Unter den modernen semisynthetischen breitspektrum-Penicillinen zählt Piperacillin derzeit zu den wirksamsten. Die Ergebnisse zeigen nach Verabreichung von 4 g Piperacillin-Serumkonzentrationen, welche die MHK-Werte der meisten klinisch relevanten und piperacillinempfindlichen grampositiven und gramnegativen aeroben bzw. grampositiven anaeroben Erreger zum Teil erheblich übersteigen (21). Diese Eigenschaften lassen Piperacillin prinzipiell für die perioperative antibiotische Prophylaxe geeignet erscheinen. Die Eignung für perioperative Prophylaxemaßnahmen ist a priori aus den Serumspiegeln allein nicht zu belegen, da sich infektionsentzündliche Vorgänge weitgehend im Gewebe abspielen (1). Deshalb wurde auf die Konzentrationsbestimmung im Gewebe besonderer Wert gelegt.

In den vorliegenden Untersuchungen fanden sich nach 15 min. in allen gynäkologischen Gewebearten, die für die Analyse zur Verfügung standen, ausreichende (Cervix, Ovar), mittlere (Endometrium, Tube, Vagina), in Perimetrium, Parametrium bzw. Myometrium sogar hohe Piperacillin-Konzentrationen, teilweise bis zu 20% des korrespondierenden Serumwertes. 30 min. nach Applikation war eine Equilibrierung der verschiedenen Gewebekonzentrationen zu verzeichnen: Auffällig der Rückgang der Myometriumkonzentration von 65 auf 15 mcg/g Gewebe und der Anstieg im Cervixgewebe von 8,7 mcg/g auf 25,5 mcg/g. Nach

60 min. zeigte sich, daß die Serumspiegel rascher zurückgehen als die Gewebekonzentrationen - mithin eine Umverteilung zugunsten des tieferen Kompartiments sichtbar wird. Die bakteriologische Relevanz dieser Befunde wird eher aus den absoluten Werten verdeutlicht, wonach auch die niedrigste nach 60 min. nachgewiesener Gewebekonzentration von 13,9 mcg/g (Vagina) im Hinblick auf die minimale Hemmkonzentration des empfindlichen Keimspektrums ausreichend sein dürfte.

Eine weitere Neuentwicklung unter den semisynthetischen Breitspektrumantibiotika ist das **A p a l c i l l i n**. Wirkung und Wirkungsspektrum entsprechen weitgehend den Verhältnissen beim Piperacillin; bei *Pseudomonas* spp. ist Apalcillin jedoch deutlich überlegen (143), gramnegative Anaerobier werden nicht erfaßt (115). 2 Stunden nach Apalcillineinwirkung fanden sich im Serum Wirkstoffkonzentrationen, die die MHK-Werte des empfindlichen Keimspektrums überschreiten. Hervorzuheben ist, daß häufige oder problematische Keime wie Enterokokken (MHK 12,5 mcg/ml), *Klebsiella pneumoniae* (MHK 3,13 mcg/ml) und *Pseudomonas aeruginosa* (MHK 3,13 mcg/ml) mit erfaßt sind (115, 143). Die Analyse der Gewebespiegel zeigte nach 15 min. Werte, die unter den entsprechenden Piperacillin-Aktivitäten liegen, die Antibiotikakonzentrationen im Cervix- und Ovargewebe sind in bakteriologischer Hinsicht sicher unzureichend. Erweitert man jedoch die vergleichende Betrachtung auf molarer Basis - Piperacillin und Apalcillin

besitzen mit Molekulargewichten von 539,5 bzw. 543,5 annähernd gleich große Moleküle - so dürfte die Ursache unterschiedlicher Serum- und Gewebespiegel teilweise in den unterschiedlichen Dosierempfehlungen der Hersteller (4 g Piperacillin, 3 g Apalcillin) bei unterstellter vergleichbarer Pharmakokinetik zu suchen sein. Wenn man nämlich die Apalcillinwerte entsprechend der Relation 4:3 um den Faktor 1,3 "korrigiert", so entstehen Zahlen, die den Piperacillin-Werten ähneln. Ungeachtet dieser Überlegungen scheinen die nach 60 min. nachgewiesenen Apalcillin-Gewebespiegel für die Erfassung der klinisch wichtigen Erreger ausreichend zu sein. Interessanterweise reichern sich Apalcillin und Piperacillin in myomatösen Gewebe an.

Aus der Vorstellung, daß ein Betalactam-Antibiotikum, zusammen mit einem breit wirksamen Betalactamasehemmstoff erfolgreich sowohl gegen ursprünglich empfindliche wie auch normalerweise nicht sensible Keime eingesetzt werden kann, ist nach der erfolgreichen Kombination Amoxycillin/Clavulansäure (Augmentan^R) ein analoges Präparat aus T i c a r - c i l l i n und C l a v u l a n s ä u r e unter dem handelsnamen Betabactyl in der klinischen Erprobung. Für die perioperative Prophylaxe ergibt sich die Möglichkeit des Rückgriffes auf eine bewährte und gut bekannte Substanz, somit auf eine leichtere Kalkulierbarkeit der prophylaktischen Möglichkeiten. Hierzu schien die Formulierung aus 3 g

Ticarcillin und 0,2 g Clavulansäure am geeignetsten. Der über 120 min. verfolgte Serumspiegelverlauf ergab Ticarcillin-Werte zwischen 225 mcg/ml (15 min.-Wert) und 23 mcg/ml (150 min.-Wert), somit also Konzentrationen, die auch für die Bekämpfung wenig bis mäßig ticarcillinsensibler Keime wie *Staphylococcus aureus*, *E. coli* und *Klebsiella* spp. ohne Clavulansäurezusatz überwiegend ausreichend sind. Vergleichsweise hohe Clavulansäurespiegel fanden sich im Serum, wenn das Material sofort nach Entnahme in flüssigem Stickstoff deponiert wurde. Es verwundert deshalb nicht, wenn in den Proben, die unter normalen Tiefkühlbedingungen (bis -30°) gelagert wurde, keine oder geringe Clavulansäurespiegel nachweisbar waren. Dies beruht vor allem auf der bekannten Thermolabilität der Substanz. Die im Gewebe gefundenen Ticarcillin-konzentrationen sollten durchweg für Prophylaxemaßnahmen hinreichen, insbesondere wenn man die Potenzierung der mikrobiologischen Effizienz durch Clavulansäure mit einbezieht. Die auffällig hohen Spiegel im Endometrium (30,7 mcg/g) und in den Parametrien (25,5 mcg/g) legen die besondere pharmakokinetische Eignung des Präparates für die Therapie der in diesem Gewebe so häufigen akuten und chronischen Entzündungsvorgänge nahe.

Die Resistenzentwicklung durch Induktion von Betalactamasen insbesondere bei gramnegativen Bakterien ist in der Antibiotikatherapie von jeher ein Problem gewesen. Insbesondere wurden immer wieder prophylaktische Antibiotikagaben be-

schuldigt, derartige Entwicklungen zu fördern. Diese Behauptung scheint sich in der vereinfachten Form nicht aufrechterhalten zu lassen. Nach E. LANG (85) sind kurze und intensive Antibiotikagaben eher geeignet, wesentliche Nachteile üblicher ausgedehnter Therapien wie Resistenzentwicklung, Keimselektion, Störung der körpereigenen Flora, Superinfektion oder Infektionswechsel gering zu halten. Unter den Versuchen, betalacatamasefeste Penicilline bzw. Betalactamkombinationen zu entwickeln, ist neben dem gänzlich abweichenden mit der Clavulansäure verfolgten Prinzip als neue Substanz das T e m o c i l l i n in die Therapie eingeführt worden. Allerdings erstreckt sich das Spektrum der mikrobiologischen wirksamkeit von Temocillin vornehmlich auf aerobe gramnegative Keime. Somit sind also bei gynäkologischen Infektionen häufige Keime wie Pseudomonas spp., Enterokokken, Seratia spp. und Anaerobier resistent. Hieraus ergibt sich seine Anwendung zwangsläufig nur beim Vorliegen eines Antibiotogrammes. Eine Verwendung bei der perioperativen Prophylaxe erscheint demnach nicht sinnvoll. Für die gezielte Anwendung bei nachgewiesener Empfindlichkeit ist Temocillin durch die kaum nennenswerte Resistenzentwicklung, durch die ungewöhnlich lange halbwertszeit, durch die Unempfindlichkeit gegenüber metabolischer Degradation und durch die nahezu 100%ige Bioverfügbarkeit in besonderer Weise ausgewiesen. Diese Eigenschaften erlauben die Anwendung niedriger Dosierungen, somit eine geringere belastung des Organismus bzw. der für den Stoffwechsel verantwortlichen Organsysteme.

In der Gynäkologie ergeben sich therapeutische Ansätze besonders bei nosokomialen Infektionen, die geschwächte Patienten, z.B. auf der Intensivstation und in der Onkologie belasten oder als komplizierte Harnwegsinfekte oft erhebliche Schwierigkeiten bereiten. Nach neueren in vitro-Untersuchungen (100, 111, 124) liegt die Empfindlichkeit von Erregern gegenüber Temocillin bei einer Grenzkonzentration von 16 mcg/ml. Letztere wurde in den eigenen Untersuchungen nach intravenöser Gabe von 1000 ml Temocillin im Serum erheblich überschritten. Nach 2 Stunden lag die entsprechende Konzentration knapp unter 40 mcg/ml, am Ende der Beobachtungszeit von 6 Stunden noch bei etwa 18 mcg/ml.

Diese Werte erreichen nach oben zitierten Autoren nicht nur die übliche MHK-50-Werte, sondern Konzentrationsbereiche, welche 90% der untersuchten pathogenen und empfindlichen Stämme abtöten (MHK-90). Die höchsten Gewebekonzentrationen nach 60 min. fanden sich in Vagina, Cervix, Perimetrium, Endometrium, Tube und Ovar. Sie betrugen zwischen 10,9% und 17,0% der korrespondierenden Serumspiegel und liegen etwas niedriger als die von PIOT et al. (1983) für gynäkologische Gewebsnomogenate angegebenen Gewebskonzentrationen. Nach den oben zitierten MHK-Werten dürften somit auch am Ort des infektiösen Geschehens, also im Gewebe, Antibiotikakonzentrationen vorliegen, die zur Therapie ausreichend sind.

A z t r e o n a m als erstes Antibiotikum aus der neuen

Reihe der Monobactame stellt in seiner klinischen Zielsetzung eine neuartige Parallele zum Temocillin dar. Bei den Indikationen ist wiederum vor allem an nosokomiale Infektionen zu denken. Sie nehmen unter den schwer zu therapierenden und gefährlichen Infektionen einen immer größeren Platz ein, zum einen, weil seit Beginn der Antibiotika-Ära die Mehrzahl schwerer bzw. tödlicher Infektionen im Krankenhaus erworben werden (128), zum anderen werden diese Krankenhausinfektionen in der Mehrzahl durch gramnegative Erreger verursacht (101). Die ausgeprägte bakterizide Wirkung ausschließlich gegen gramnegative aerobe Keime verbietet deshalb ebenso wie bei Temocillin den perioperativ prophylaktischen Einsatz der Monosubstanz. Die im Ergebnisteil angegebenen mittleren Aztreonamkonzentrationen bei 40 Patientinnen sollten an den Resultaten der MHK-Bestimmungen bewertet werden. Nach SYKES et al. (150, 151) werden Keiminokula, die durch Aztreonamkonzentrationen bis zu 8 mcg/ml gehemmt werden, als empfindlich eingestuft. Diese Schranke wird in den hier diskutierten Befunden im Serum nach Applikation von 1000 mg Aztreonam durchweg deutlich und über den gesamten Beobachtungszeitraum von 2 Stunden überschritten. Im Gewebe waren befriedigende Aktivitäten des Antibiotikums lediglich nach 30 min. Einwirkzeit festzustellen, wobei die höchsten Werte im Endometrium, Vagina, Parametrium, Perimetrium und Tube gefunden wurden - auffallend niedrige Aktivitäten hingegen in Myometrium und in myomatösem Gewebe. Nach NEU (112) sollten die mit dieser Dosierung erreichbaren Serum- und Gewebespiegel sicher

oberhalb der MHK-Werte der wichtigsten gramnegativen pathogenen Keime liegen, allerdings wird im speziellen Fall von *Pseudomonas aeruginosa* eine Verdoppelung der Dosis auf 2 g empfohlen.

Unter den vielen Neuentwicklungen aus der Reihe der Cephalosporine könnte das *C e f m e n o x i m* für die perioperative Prophylaxe Bedeutung erlangen. Die potentielle Eignung ergibt sich aus der Tatsache, daß Cefmenoxim ein breites antibakterielles Spektrum gegen grampositive und gramnegative pathogene Keime einschließlich *Hämophilus influenzae*, indolpositive *Proteus* species, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii* und *Enterobacter cloacae* besitzt. Begrenzte Aktivität besteht gegen *Pseudomonas*, gramnegative Anaerobier, keine Aktivität gegen Enterokokken. Zusätzlich von Bedeutung ist die ausgeprägte Betalactamasestabilität (117) und die hohe Affinität zu penicillinbindenden Proteinen (160). Die oben referierten Verlaufskontrollen der Serumkonzentrationen zeigen bis 4 Stunden nach Applikation ausreichend hohe Spiegel im Sinne des genannten empfindlichen Erregerspektrums. Ebenfalls beachtlich sind die nach 1 Stunde im Gewebe gefundenen Antibiotikakonzentrationen, die trotz der geringen Fallzahl ihre Aussagefähigkeit durch die kleine Streuung der Meßwerte erhalten und mit den Daten anderer Autoren übereinstimmen (20). So errechnen sich für Tubengewebe etwa 24% des entsprechenden Serumspiegels, im Endometrium sind es 29% und im Parametrium sogar 52%. Die Daten bestätigen die gute

Lipoidalöslichkeit und die damit korrelierende Eigenschaft, biologische Membranen leicht zu penetrieren, weswegen es zu einer raschen Einstellung des Verteilungsgleichgewichtes kommt (20, 49, 114). Mikrobiologische wie pharmakokinetische Eigenschaften dürften Cefmenoxim auch für die heute etablierte Infektionsprophylaxe beim vorzeitigen Blasensprung geeignet machen. Hinzu kommt, daß im Hinblick auf die Verträglichkeit für das ungeborene Kind wie auch bei vielen anderen Betalactam-Antibiotika keine besonderen Bedenken gegenüber Cefmenoxim bestehen.

Chinolone oder entsprechend der heute allgemein üblichen Terminologie Gyrasehemmer sind antibakteriell wirksame Chemotherapeutika, deren Leitsubstanz seit ihrer Einführung 1962 die Nalidixinsäure war. An dieser Situation hatte sich fast 20 Jahre lang nichts Entscheidendes verändert. Ende der 70er, Anfang der 80er Jahre sind strukturelle Veränderungen an der Nalidixinsäure vorgenommen worden, u.a. durch Einführung eines Fluoratoms bzw. eines Piperazinringes, die eine erheblich höhere antibakterielle Aktivität, ein breiteres Wirkungsspektrum und eine geringere Resistenzentwicklung gebracht haben. Man erhielt Substanzen, deren antibakterielle Aktivität um den Faktor 100 bis 1000 verbessert war (173). Während die klassischen Gyrasehemmer wegen ihres vergleichsweise schmalen Wirkungsspektrums, ihrer mäßigen antibakteriellen Aktivität und der raschen Resistenzentwicklung vorwiegend gegen unkomplizierte Harnwegsinfekte peroral einge-

setzt wurden, so ermöglichen die jüngeren Substanzen auch infolge eher niedrigerer Metabolisierungsraten Serum- und Gewebespiegel, die an die Therapie systemischer Infektionen und parenterale Applikationsweise denken lassen. Da bislang noch keine parenteral einsetzbare Formulierung zur Verfügung steht, haben wir die Serumkonzentrationen bzw. Gewebegängigkeit per oral verabreichter Präparationen (Ofloxacin , Ciprofloxacin) geprüft. Die Resultate der gefundenen Ofloxacin-Serumkonzentrationen zeigen gute Übereinstimmung mit den von LAGROSA et al. (27) 1984 publizierten Werten, welche nach 300 mg Ofloxacin per os bestimmt wurden. Allerdings konnten in den eigenen Untersuchungen nach 30 min. noch keine mikrobiologisch relevanten Aktivitäten gemessen werden, auch lagen die maximalen Serumspiegel (2,41 mcg/ml) erst 2 bis 2 1/2 Stunden nach der Einnahme des Präparates vor. Untersuchungen über Gewebespiegel der neueren Gyrasehemmer insbesondere in gynäkologischen Organen sind spärlich bzw. lückenhaft. Die eigenen Resultate bei Ofloxacin zeigen 2 - 5 h nach oraler Gabe Konzentrationen, die größenordnungsmäßig in den Bereich der Serumspiegel reichen. Hohe und anhaltende Ofloxacin-Konzentrationen fanden KONDCH et al. (84) in den Adnexen. Höchste Aktivitäten weist durchweg das Endometrium mit max. 2,65 mcg/ml auf, gefolgt von Myometrium und Parametrium. Zeitlich versetzt zur Serumkinetik waren bis 2 Stunden nach der Applikation keine Gewebeaktivitäten nachweisbar, nach 10 Stunden waren die Aktivitäten wieder in unmeßbare Bereiche abgesunken. Im Vergleich zu den Serum-

spiegeln lagen somit die Gewebekonzentrationen sehr hoch. Dies spricht für eine gute Gewebegängigkeit, welche letzten Endes den Schlüssel für die therapeutische Effizienz darstellt. Nach GRIMM (50) sollte als Empfindlichkeitsgrenze für nichturologische Infektionen bis zum Vorliegen ausreichender klinischer Erfahrung bei 0,5 - 1,0 mcg/ml Wirkstoff angesetzt werden. Bei zurückhaltender Beurteilung erscheinen die hier referierten Ofloxacin- und Ciprofloxacinspiegel in Serum und Gewebe die MHK-90-Werte der wichtigsten Enterobakterien mit Ausnahme von *S. marcescens* und *Providentia* deutlich zu übersteigen.

Die guten Eigenschaften gegen *Pseudomonas* und gramnegative Kokken machen denn auch den Fortschritt durch die neueren Gyrasehemmer augenscheinlich. Von den derzeit verfügbaren Substanzen soll das Ciprofloxacin die günstigsten antibakteriellen Eigenschaften besitzen (24, 50). Dies dokumentiert sich deutlich an der gegenüber den anderen Gyrasehemmern noch gesteigerten antibakteriellen Aktivität gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* (24). Im direkten Vergleich der eigenen Resultate von Ciprofloxacin und Ofloxacin fällt auf, daß erstere Substanz trotz deutlich höherer Dosierung niedrigere Serum- und vermutlich auch Gewebespiegel als die zweite herbeiführt. Diese Beobachtung machten auch andere Autoren wie NABER (109) bei urologischen Patienten. Als Ursache dafür werden eine unterschiedliche enterale Absorption vermutet. Ähnliche Serumkonzentrationen nach oraler Gabe fanden SHAH et

al. (137) bei Mukoviszidosekranken, SCHALKHAUSER und ADAM (133) sowie HÜFFKEN et al. (66). Ausgehend von der renalen Wiederfindungsrate geben letztere Autoren eine orale Resorption von 64% und eine Bioverfügbarkeit von 51% an. Diese Werte liegen deutlich unter denen von Ofloxacin, welches nahezu vollständig oral resorbiert wird und dessen Urinrecovery bei über 90% liegt (27, 110) und so auch zwanglos die unterschiedlichen Dosierungsempfehlungen der Hersteller erklärt.

7. ZUSAMMENFASSUNG

7.1. Piperacillin

29 Patientinnen im Alter von $44,8 \pm 10,5$ Jahren erhielten 4g Piperacillin als intravenöse Kurzinfusion. Die Serunkonzentrationen lagen zwischen 305 mcg/ml (nach 15 min.) und 47 mcg/ml (nach nur 20 min.). Die höchsten Gewebekonzentrationen wurden 15 min. nach der Applikation im Myomgewebe (69,6 mcg/g), im Myometrium (65,2 mcg/g), im Parametrium (46,6, mcg/g) und im Perimetrium (35,6 mcg/g) gefunden. Die Konzentrationen im Endometrium (34,1 mcg/g) und im Tüben-gewebe (34,2 mcg/g) waren am höchsten nach 60 min. Die niedrigsten Piperacillin-Spiegel lagen durchweg im Ovarialgewebe vor. Alle im Beobachtungsverlauf gemessenen Serum- und Gewebekonzentrationen übersteigen deutlich die MKK-Werte klinisch wichtiger und piperacillinempfindlicher Erreger. Piperacillin erscheint für perioperativ prophylaktische Einsätze als geeignet.

7.2. Apalcillin

12 Patientinnen im Alter von $43,2 \pm 15,5$ Jahren erhielten einmalig 3g Apalcillin als intravenöse Kurzinfusion. Die

Serumspiegel bewegten sich zwischen 198,5 mcg/ml (nach 15 min.) und 38,0 mcg/ml (nach 120 min.). Die höchsten Gewebespiegel nach 15 min. waren im Perimetrium (25,8 mcg/g), Parametrium (24,4 mcg/g), Endometrium (21,9 mcg/g) und im Myometrium (21,8 mcg/g) meßbar. Eine absolute Konzentrationserhöhung über den gesamten Nachbeobachtungsverlauf fand sich im Tubengewebe: 14,4 mcg/g nach 15 min., 19,6 mcg/g nach 30 min., 22,9 mcg/g nach 60 min. Hohe Apalcillinkonzentrationen waren im Myomgewebe mit 28,6 mcg/g nach 30 min. bzw. mit 23,8 mcg/g nach 60 min. nachweisbar, durchweg niedrige Antibiotikakonzentrationen wurden wie nach Piperacillin in Vaginalwand und Cervixgewebe gemessen. Die im Serum bzw. im Gewebe erreichbaren Konzentrationen liegen oberhalb der MHK-Werte wichtiger und für Apalcillin empfindlicher Keime, der Einsatz für die perioperative Prophylaxe erscheint gerechtfertigt.

7.3. Ticarcillin/Clavulansäure

Ticarcillin/Clavulansäure wurde an 16 Patientinnen im Alter von $45,5 \pm 9,6$ Jahren als intravenöse Kurzinfusion in einer Dosis von 3,2 g (3 g Ticarcillin + 0,2 g Clavulansäure) verabreicht. Die Serumwerte von Ticarcillin bewegten sich zwischen 224,9 mcg/ml (nach 15 min.) und 22,6 mcg/ml (nach 150 min.), die entsprechenden Clavulansäurekonzentrationen lagen zwischen 36,5 mcg/ml und 6,2 mcg/ml (nach 120 min.).

Hohe Gewebekonzentrationen nach 30 - 60 min. waren im Endometrium- und Myomgewebe nachweisbar (30,7 mcg/g bzw. 26,2 mcg/g), alle anderen Gewebearten lagen deutlich darunter, am niedrigsten waren die im Ovar (10,4 mcg/g) gefundenen Werte. In Relation zum Serumspiegelverlauf fallen die hohen Clavulansäurespiegel im Gewebe auf. Die Konzentrationen im Endometrium, in der Vagina und im Myomgewebe erreichen ein Drittel bzw. gut 50 % der zeitlich entsprechenden Serumkonzentrationen. Bei Lagerung des Untersuchungsmaterial unter normalen Tiefkühlbedingungen waren im Gewebe Clavulansäureaktivitäten nicht nachweisbar. Die im Gewebe erreichbaren Ticarcillinaktivitäten dürften auch in Anbetracht des Clavulansäurezusatzes für perioperativprophylaktische Zwecke ausreichend sein.

7.4. Temocillin

1000 mg Temocillin wurden intravenös an 14 Patientinnen (43,1 $\pm$ 5,6 Jahre) verabreicht. 15 min. nach Beendigung der Applikation betrugen die Serumkonzentrationen 127,7 mcg/ml, nach 120 min. 38,9 mcg/ml. Die Gewebespiegel lagen vergleichsweise niedrig, die höchsten Konzentrationen fanden sich im Myomgewebe (11,8 mcg/g), im Ovar (9,0 mcg/g) und im Endometrium (7,4 mcg/g). Mit Ausnahme von Myom und Perimetrium war nach 60 min. in allen Gewebearten eine absolute und relative Mehranreicherung zu verzeichnen, auffallend im Ovar (10,6 mcg/g), im Parametrium (6,4 mcg/g), im Endometrium (7,9 mcg/g) und im Tubengewebe (7,9 mcg/g). Die über 6 Std. fortgeführte

Kontrolle der Serumkonzentrationen zeigte einen protrahierten Serumspiegelverlauf, so daß durch eine zweimalige tägliche Applikation von 1000 mg ausreichende Antibiotikakonzentrationen zur Hemmung der empfindlichen Mikroorganismen gewährleistet sind. Die MHK-Werte (50 % und 90 %) der empfindlichen Spezies werden deutlich überschritten, eine prophylaktische Gabe sollte wegen des schmalen Wirkspektrums unterbleiben.

7.5. Aztreonam

40 Patientinnen ($48,6 \pm 11,3$ Jahre) wurden einmalig mit 1000 mg Aztreonam (i.v.) behandelt. Die Serumkonzentrationen in Abhängigkeit von der Zeit nach Applikation lagen zwischen 49,7 mcg/ml (nach 15 min.) und 15,1 mcg/ml (nach 120 min.). Die Gewebespiegel wurden ebenfalls über 120 min. bestimmt. Die höchsten antibiotischen Aktivitäten waren mit Ausnahme von Myometrium und Myomgewebe 30 min. nach Präparategabe später zu verzeichnen. Die höchste Konzentration fand sich im Endometrium (15,3 mcg/g), gleichmäßig hohe Spiegel über den gesamten Verlauf im Parametrium, während in den - zahlenmäßig allerdings nur wenigen - Ovargewebeproben keine meßbare Aktivität zu bestimmen war.

Die im Gewebe wie im Serum erreichbaren Aztreonamkonzentrationen ermöglichen eine wirksame Therapie bei vorgegebenem

Antibiogramm, eine perioperative Prophylaxe erscheint wegen des schmalen, nur auf gramnegative Keime beschränkten Spektrums nicht sinnvoll.

7.6. Cefmenoxim

Im Rahmen einer Pilotstudie wurde Cefmenoxim bei 7 Patientinnen ($49,3 \pm 11,8$ Jahre) in der vom Hersteller empfohlenen Einzeldosis von 1000 mg i.v. verabreicht. Nach 1 Std. betrug die Serumkonzentration 58,8 mcg/ml, nach 2 1/2 Std. waren 7,1 mcg/ml Serum nachweisbar, die bis zu 4 Std. weiterverfolgten Serumspiegel zeigen einen analogen Rückgang der Cefmenoximkonzentrationen, eine weitergehende Aussage scheitert an der zu niedrigen Probenanzahl. Orientierende Gewebespiegelbestimmungen zeigen nach 1 Std. mit 30,4 mcg/g beachtliche Konzentrationen im Parametrium, mithin über 50 % des Serumwertes, mittlere Konzentrationen lagen im Myom (17,2 mcg/g), Endometrium (17,2 mcg/g), Perimetrium (14,4 mcg/g) und Tube (13,9 mcg/g). Die vergleichsweise niedrigen Spiegel im Myometrium (10,4 mcg/g) und Myomgewebe (8,8 mcg/g) überschreiten dennoch deutlich die MHK-Werte einer Vielzahl gramnegativer und grampositiver Stämme, schlecht erfaßt werden Staphylokokken, Pseudomonas, Acinetobacter und teilweise Bacterioides species. Der perioperative Einsatz ist vom Erregerspektrum her sinnvoll.

7.7. Ofloxacin

16 Patientinnen im Alter von 18 bis 65 Jahren erhielten per os 200 mg Ofloxacin. Zwischen 2 und 2 1/2 Std. nach Einnahme wurden die höchsten Serumspiegel erreicht (2,41 mcg/ml). Die höchsten Serumkonzentrationen fanden sich durchweg im Endometrium mit 2,65 mcg/g (2-3 h post appl.), 1,52 mcg/g (3-4 h post appl.), 1,63 mcg/g (4-5 h post appl.), gefolgt von Myometrium, Perimetrium und Parametrium. Bis zu 2 Std. nach oraler Applikation waren sowohl im Serum als auch im Gewebe noch keine Ofloxacin-Aktivitäten meßbar, nach 10 Std. war im Gewebe der Ofloxacin-Gehalt unter die Nachweisgrenze gesunken. Die gefundenen Serum- und Gewebekonzentrationen übertreffen deutlich die MHK 50 %-werte, häufig auch die MHK 90 %-werte des empfindlichen Keimspektrums.

6.8. Ciprofloxacin

11 Patientinnen (45 $\pm$ 10,3 Jahre) erhielten präoperativ 1000 mg Ciprofloxacin per os. 1 Std. nach Applikation lagen die Serumwerte bei 0,42 mcg/ml und stiegen nach 2 bis 2 1/2 Std. auf ein Maximum von 3,4 mcg/ml. Nach 4 und mehr Stunden lagen die Serumwerte bei 2,5 mcg/ml. Die Gewebespiegel wurden in Vagina, Cervix, Perimetrium, Myometrium, Endometrium, Parametrium und Tube ermittelt. Analog zu den Serumspiegeln

wurden nach 3-4 Std. die höchsten Gewebekonzentrationen nachgewiesen: Im Endometrium (1,28 mcg/g), im Parametrium (1,15 mcg/g), in der Cervix (0,74 mcg/g) und im Tubengewebe (0,70 mcg/g). Die nachgewiesenen Ciprofloxacin-Aktivitäten in Serum und Gewebe sind für prophylaktische wie auch therapeutische Zielsetzungen ausreichend.

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. ADAM, D.:
Pers. Mitteilung (1985).
2. ADAM, D., A.G. HOFSTETTER, F. EISENBERG:
Zur Diffusion von Cefamandol in das Prostatagewebe.
Med. Klin. 74 (1979) 235
3. ADAM, D., J. de VISSEH, P. KÖPPE:
Pharmacokinetic study of Augmentin(h) (Amoxycillin plus Clavulanic Acid) following oral application in volunteers. 1982, zit. aus: Augmentan, 1. β -Lactamase-Inhibitor, Beecham-Wülfling GmbH & Co.KG, Leuss.
4. Ad hoc Committee of Committee on Trauma, Division of Medical Sciences, National Academy of Sciences-National Research Council.
Postoperative wound infections: The influence of ultraviolet irradiation of the operating room and various other factors.
Ann. Surg. 160, Suppl. 2 (1969) 1
5. ALEXANDER-WILLIAMS, J., J.J. McGLOIN, W.A. ALTEMEIER:
Penicillin prophylaxis in experimental wound infections.
Surg. Forum 11 (1960) 299
6. ALLEN, J., J. RAMPONE, C. WHEELLESS:
Use of prophylactic antibiotics in effective major gynecologic operations.
Obstet. Gynecol. 39 (1972) 218
7. ARLENS, A., A. RAETZEL, B. NORDHAUSEN, J. WAGLER:
Perioperative Antibiotikaprophylaxe in der Kolonchirurgie - Erfahrungsbericht zur kurzzeit- und Ultrakurzzeitprophylaxe.
In: E. Eckert, L. Zwank: II. Saarbrücker Gespräche. Perioperative Antibiotikaprophylaxe. Indikationen und Ergebnisse. W. Zuckschwerdt-Verlag, München (1982)
8. ALGERHA, P., P.J. PROBST, R. REINER, R.H. TAEN:
Ro 13-9904, a long-acting broad-spectrum cephalosporin: in vitro and in vivo studies.
Antimicrob. Agents Chemother. 10 (1980) 913
9. BATRA, V.K., J.A. MORRISON, K.C. LASSETER, V.A. JOY:
Piperacillin Kinetics.
J. Antimicrob. Chemother. 6 (1980) 775
10. BIVENS, R., J. NEUFELD, W. McCANTHY:
The prophylactic use of kerlex in vaginal hysterectomy.
Am. J. Obstet. Gynecol. 122 (1975) 169

11. BOLLING, L., G. POCKETT:
Prophylactic antibiotics for vaginal hysterectomies.
Obstet. Gynecol. 41 (1973) 689
12. BÖRNER, K.:
Säulenchromatographische Bestimmung von Apalcillin und von Metaboliten des Apalcillins in Serum und Urin.
In: Lumota(R) (Apalcillin) - ein neues Antibiotikum.
Bakteriologie, Pharmakologie und Klinik.
Lumota-workshop, Berlin (1982)
13. BREEDEN, J.T., J.E. DAYO:
Low dose prophylactic antibiotics in vaginal hysterectomy.
Obstet. Gynecol. 43 (1974) 379
14. BROGARD, J.M.:
Bewertung der Gallenausscheidung von Apalcillin beim Menschen.
In: Lumota(R) (Apalcillin) - ein neues Antibiotikum.
Bakteriologie, Pharmakologie und Klinik.
Lumota-workshop, Berlin (1982)
15. BURKE, J.F.:
Effective period of preventative antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions.
Surgery 50 (1961) 161
16. BUSCH, U.:
Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Apalcillin beim Menschen.
In: Lumota(R) (Apalcillin) - ein neues Antibiotikum.
Bakteriologie, Pharmakologie und Klinik.
Lumota-workshop, Berlin (1982)
17. CHAKRAS, R.L., J. FISHER:
Chemical studies on the inactivation of Escherichia coli-R-TEN E-lactamase by Clavulanic Acid.
Biochemistry 17 (1978) 2165
18. CHEN, P.Y., J.D. WILLIAMS:
Temocillin compared to Ampicillin against haemophilus influenzae and with other penicillins against intestinals aerobic gram-negative rods.
J. Antimicrob. Chemother. 10 (1982) 297
19. CHO, N., K. FUKUNAGA, K. KAIN:
Studies of Cefprozime in the field of obstetrics and gynecology.
Chemotherapy (Tokyo) 28 (1980) Suppl. 5, 821
20. CHO, N., FUKUNAGA, K. KUNII:
Fundamental and clinical studies on Cefmenoxime (SCE-1365) in the field of obstetrics and gynecology.
Chemotherapy (Tokyo) 29 (1981) Suppl. 1, 930

21. CLARC, E.J.:
Piperacillin: A review of laboratory experimental data,
including in vitro microbiology.
W. Siegenthaler, K. Benkert (Hrsg.): Antimikrobielle
Chemotherapie.
Piperacillin-Symposium, München (1980)
22. CREASHAN, W.T., G.B. HILL, J.C. WEED jr., S.A. GALL:
A trial of prophylactic Cefamandole in extended
gynecological surgery:
Obstet. Gynecol. 59 (1982) 309
23. CRUSE, P.J.E., R. FOORD:
A five-year prospective study of 23649 surgical wounds.
Arch. Surg. 107 (1973) 206
24. CULMANN, W., H. KARCH, H. STIEGLITZ, E. BAARS,
W. OPFERKUCH:
Vergleich der antibakteriellen Aktivität verschiedener
Gyrase-Hemmer gegenüber grampositiven und gramnegativen
Keimen.
FAC 3 (1984) 571
25. CUNNINGHAM, F.G., J.C. HAUTH, J.D. STRONG, S.S. KAPPUS:
Infections morbidity following cesarean section.
Comparison of two treatment regimens.
Obstet. Gynecol. 52 (1978) 656
26. DAGROSA, E.E.:
Diskussionsbemerkung zu: Pharmakokinetik von Ofloxacin
(HOE 280).
FAC 3 (1984) 713
27. DAGROSA, E.E., A. SLEGER, P. RAJDU, V. MALERCZYK,
B. LAHEIRE:
Pharmakokinetik von Ofloxacin (HOE 280).
FAC 3 (1984) 665
28. DASCHNER, F.:
Infektionskontrolle durch Antibiotikaprophylaxe.
Hyg. + Med. 6 (1981) 432
29. DASCHNER, F.:
Antibiotische "Abdeckung" oder wie sinnvoll ist Anti-
biotikaprophylaxe?
Munch. med. Wschr. 124 (1982) 901
30. DASCHNER, F., E. PETERSEN, H. LANGENACK, M. TRENNHAUSER:
Antibiotic prophylaxis in gynecology: Cefoxitin
concentrations in serum, myometrium, endometrium and
salpinges.
Infection 10 (1982) 341

31. DASCHNER, F., H.M. JUST, J. BRANDLE, V. ZAHN:
Antibiotikaprophylaxe in der Gynäkologie: Konzentration
von Cefitoxim in Serum, Myometrium, Endometrium und
Tuben.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 43 (1983) 483
32. DECKER, K., H.A. HIRSCH:
Perioperative prophylactic antibiotics in cesarean section.
Excerpta Medica 396 (1976) 117
33. DECKER, K., H.A. HIRSCH:
Epidemiologie nosokomialer Infektionen in Gynäkologie
und Geburtshilfe.
In: K. Husslein: Gyn.- u. Gebh., Forschungen - Erkenntnisse.
Egermann, Wien (1977)
34. DECKER, K., H.A. HIRSCH:
Behandlung von postoperativen Wundinfektionen, Adnexi-
tiden und Endometritiden mit Mezlocillin.
I. Internationales Symposium Acylureidopenicilline.
Stuttgart (1978)
35. DECKER, K., A. KADAUKE, H.A. HIRSCH:
Perioperative Kurzzeit-Antibiotika-Prophylaxe bei
vaginalen und abdominalen Hysterektomien.
Arch. Gynäk. 228 (1979) 617
36. DUGUID, H.L.D., D. PARRATT, R. TRAYNOR:
Actinomyces-like organism in cervical smears from women
using intrauterine contraceptive devices.
Brit. Med. J. 281 (1980) 534
37. ELDER, M.G., M.J. BYWATER, D.S. REEVES:
Pelvic tissue and serum concentrations of various
antibiotics given as pre-operative medication.
Brit. J. Obstet. Gynecol. 84 (1977) 887
38. ESCHENBACH, D.A.:
Acute pelvic inflammatory disease: Etiology, risk
factors and pathogenesis.
Clin. Obstet. Gynecol. 19 (1976) 147
39. FAULKNER, W.L., H.W. ORY:
Intrauterine device and acute PID.
JAMA 47 (1967) 190
40. FINLAND, M., W.F. JONES, M.W. BARNES:
Occurrence of serious bacterial infections since
introduction of antibacterial agents.
JAMA 170 (1959) 2188
41. FORNEY, J., C. MORROW, D.E. TOWNSEND, P.J. DISAIA:
Impact of cephalosporin prophylaxis on conization-vaginal
hysterectomy morbidity.
Am. J. Obstet. Gynecol. 125 (1976) 100

42. FU, K.P., H.C. NEU:
Azlocillin and Mezlocillin: New ureido penicillins.
Antimicrob. Agents Chemother. 13 (1978) 930
43. FU, K.P., H.C. NEU:
Antibacterial activity of Ceftizoxime, a β -lactamase-stable cephalosporin.
Antimicrob. Agents Chemother. 17 (1980) 583
44. GERSTNER, G., C.P. JANISCH, E. KOFLER:
Metronidazol-Propylaxe bei gynäkologischen Laparotomien.
Klinikerzt 9 (1980) 395
45. GERSTNER, G., E. KOFLER, H. HUBER:
Perioperative Metronidazol-Propylaxe beim kaiserschnitt.
Z. Geburtsh. u. Perinat. 184 (1980) 418
46. GERSTNER, G., R. SCHMID:
Infektionsprophylaxe bei vaginalen hysterektomien mit metronidazol.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 42 (1982) 269
47. GIBBS, R., J. HUNT, K. SCHWARTZ:
A follow-up study on prophylactic antibiotics in cesarean section. A double blind study.
Am. J. Obstet. Gynecol. 117 (1973) 419
48. GILLET, A.P., R. WISE:
Penetration of four cephalosporins into tissue fluid in man.
Lancet I (1978) 962
49. GRAMMANN, G.R., L. BENELLO, F.J. STEINBERG, H.C. SONDEKS:
Intramuscular and intravenous pharmacokinetics of Cefmenoxime, a new broadspectrum cephalosporin, in healthy subjects.
Antimicrob. Agents Chemother. 21 (1982) 141
50. GRIMM, H.:
Invitro-Aktivitäten und Parallelresistenz von Gyrase-Hemmern.
FAC 3 (1980) 579
51. HÄGELL, D., U. FRÜHWIRTH, E. STREHL, D. BERG:
Konzentrationsbestimmung eines Antibiotikums (Cefotaxim) in der Vaginalschleimhaut nach präoperativer intravenöser Gabe.
Geburtsn. u. Frauenheilk. 43 (1983) 217
52. HANCOCK, K.A., M.R. SPENCE, M.E. ROSENSTEIN, E.B. LILLICH:
Single-dose and multi-dose prophylaxis in vaginal hysterectomy: A comparison of Sodium Cephalothin and metronidazole.
Am. J. Obstet. Gynecol. 136 (1980) 976

53. HAMPEL, B.J., A. ELVERS, M.FEIK, P. KÖPPE, H. LODER:
Pharmacokinetics of new parenteral penicillins.
Proc. 13th International Congress of Chemotherapy Wien
(1963)
54. HARNOSS, C.M.:
Vergleichende Pharmakokinetik von Apalcillin und
Piperacillin.
In: Lumota(R) (Apalcillin) - ein neues Antibiotikum.
Bakteriologie, Pharmakologie und Klinik.
Lumota-Workshop, Berlin (1982)
55. HARRALSON, J., J. van NAGELL, J. RODLICK:
The effect of propnylactic antibiotics on pelvic
infections following vaginal hysterectomy.
Am. J. Obstet. Gynecol. 120 (1974) 1046
56. HEMSELL, D.L., F.G. CUNNINGHAM, R.T. DePALMA,
B.J. NOBLES, E. HEARD, P.G. HEMSELL:
Cefotaxime Sodium therapy for endomyometritis following
cesarean section: Dose-finding and comparative studies.
Obstet. Gynecol. 62 (1983) 469
57. HEMSELL, D.L., J. BIRKETT, L. REVELY, J.A. BLAND:
Cefoxitin serum and uterine concentrations following a
two-gram intramuscular dose.
Obstet. Gynecol. 59 (1982) 149
58. HIGGINS, A.F., A. LEWIS, P. NOONE, M.L. HOLE:
Single and multiple dose Cotrimoxazole and Metronidazole
in colorectal surgery.
Brit. J. Surg. 76 (1980) 90
59. HIRABAYASHI, K.:
Pharmacokinetics of Cefoxitin in tissue of pelvic area.
Proc. 9th World Congress Gynecol. Obstet., Tokyo (1979)
60. HIRSCH, H.A., G. BRÄUSCHEILT, CH. DÄRWYLER:
Epidemiologie und Antibiotika-Empfindlichkeit der
Erreger von gynäkologisch-geburtshilflichen Infektionen.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 31 (1971) 923
61. HIRSCH, H.A.:
Antibiotikaprophylaxe in der Frauenheilkunde.
Gynäkologe 5 (1972) 232
62. HIRSCH, H.A.:
Vermeidung infektiöser Komplikationen.
In: G. Stark (Hrsg.): Die heutige Problematik der
operativen Gynäkologie. Nürnberger Symposium.
Demeter-Verlag, Grafelfing (1977)
63. HIRSCH, H.A.:
Vorkommen und Bedeutung anaerober Keime in Gynäkologie
und Geburtshilfe.
Geburtsu. u. Frauenheilk. 36 (1979) 170

64. HIRSCH, H.A., E. NEESER:
Zur Wirksamkeit der perioperativen Antibiotikaprophylaxe bei
Hysterektomien und abdominalen Schnittentbindungen.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 44 (1984) 8
65. HOCHULI, E., F. GROB:
Das Morbiditätsrisiko bei vaginalen und abdominalen
Hysterektomien.
Dtsch. med. Wschr. 99 (1974) 1854
66. HÜFFKEN, G., C. PRINZING, H. LODE, K. BORNER, P. KÖPPE:
Pharmakokinetik von Ciprofloxacin.
FAC 3 (1984) 691
67. HOLDEMANN, L.V., J.L. JOHNSON:
Bacteroides disiens sp. nov. and Bacteroides bivius sp.
nov. from human clinical infections.
Int. J. Syst. Bact. 27 (1977) 337
68. HUNTER, P.A., K. COLEMAN, J. FISHER, D. TAYLOR:
In vitro synergistic properties of Clavulanic Acid, with
Ampicillin, Amoxycillin and Ticarcillin.
J. Ant. Chemother. 6 (1980) 445
69. IKEUCHI, M., E. TAKASHIMA, S. ASANO, T. HARUTA, Y. MORIKAWA;
Y. KOBAYASHI:
Transfer of Cefotaxime to the pelvic organs.
Jap. J. Antibiot. 34 (1981) 532
70. ISHII, J., K. NAWACHI, H. OCHUDA, K. SEKIBA:
Laboratory and clinical studies on Cefotaxime in obstetrics
and gynecology.
Jap. J. Antibiot. 34 (1981) 537
71. ISHIKAWA, M., M. SAKURABA, T. SHIMIZU:
Clinical studies on Cefotaxime (CTX, HR 756) in obstetrics
and gynecology.
Jap. J. Antibiot. 34 (1981) 477
72. ITSKOVITZ, J., E. PALDI, M. KATZ:
The effect of prophylactic antibiotics on febrile morbidity
following cesarean section.
Obstet. Gynecol. 53 (1979) 162
73. JACKSON, D., D.H. STANFORTH, R. HORTON:
Pharmacokinetics of parenteral Ticarcillin and Clavulanic
Acid. Abstr. Nr. 443 21st ICAAC (1981) Chicago
74. JACKSON, D.:
Diskussionsbemerkung S. 52.
In: D.A. Leigh, O.P.W. Rolinson: Augmentin - Clavulanate -
potentiated Amoxycillin.
Proceedings of the Second Symposium (1981)

75. KEIGHLY, M.R.B., Y. ARABI, J. ALEXANDER-WILLIAMS, D. YOUNG, D.W. BURDON:
Comparison between systemic and oral antimicrobial-prophylaxis in colorectal surgery.
Lancet I (1979) 894
76. KESADO, T., K. WATANABE, Y. ASARI, M. ISONO, K. UENO:
Susceptibility of anaerobic bacteria to N-formimidoyl Thienamycin (MK 0787) and to other antibiotics.
Antimicrob. Agents Chemother. 21 (1982) 1016
77. KLASTERSKY, J., A. HENRI, D. DANEAN:
Ticarcillin, a new semisynthetic penicillin, active on *Pseudomonas aeruginosa*: In vitro activity and blood levels in man.
J. Clin. Pharmacol. 14 (1974) 172
78. KLEINSTEIN, J., D. REUBUSER:
Über die Gewebekonzentration von Cefotaxim am inneren Genitale.
Infection 8 (1980) Suppl. 4, 445
79. KNOTHE, H.:
In vitro-Aktivität von Azlocillin und Mezlocillin unter Berücksichtigung von ampicillin-, carbenicillin- und aminoglykosidresistenten Erregern.
I. Internationales Symposium Acylureidoopenicilline Stuttgart (1970)
80. KNOTHE, H., G.A. DETTE:
The in vitro activity of Ceftazidime against clinically important pathogens.
J. Antimicrob. Chemother. 6 (1981) Suppl. B., 33
81. KOBYLETZKY von, D., H. SAS, A. SCHMITZ, J. FAL, J. GILLISER; H. SCHEER:
Pharmacokinetics studies with Sisomicin in obstetrics.
Infection 7 (1979) Suppl. 3, 276
82. KOBYLETZKY von, D., W. BERKENBERG:
Untersuchungen bei Anwendung von Mezlocillin in der Frauenheilkunde.
Kliniker 12 (1979) 676
83. KONDO, H., Y. HOJI, K. TSUCHIYA:
Binding of Cefmenoxime (SCL 1305) to serumproteins.
Chemotherapy (Tokyo) 29 (1981) Suppl. 1, 159
84. KONDOH, H., K. ITOH, H. SUMI, M. KAYASAKI, K. NODA:
DL-8280 for obstetric and gynecologic infections.
In: Ofloxacin.
Proc. 13th International Congress of Chemotherapy, Wien (1983)

85. LANG, L.:
Prinzipielle Probleme der Antibiotikaprophylaxe.
In: E. Eckert, L. Zwank: II. Saarbrücker Gespräche. Peri-
operative Antibiotikaprophylaxe. Indikationen und Ergebnisse.
W. Zuckschwerdt-Verlag, München (1982)
86. LANG, M.:
Perioperative Antibiotikaprophylaxe - Indikationen und
Ergebnisse in der Geburts- und Frauenheilkunde.
In: E. Eckert, L. Zwank: II. Saarbrücker Gespräche. Peri-
operative Antibiotikaprophylaxe. Indikationen und Ergebnisse.
W. Zuckschwerdt-Verlag, München (1982)
87. LANG, M., H. WERNER, C. KRASEHANN:
Die Rolle der Anaerobier im Wochenbett: Klinische Bedeutung
und Therapie.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 40 (1980) 671
88. LECHNER, U.:
Zur antibakteriellen Aktivität von Apalcillin.
In: Lumota(n) (Apalcillin) - ein neues Antibiotikum.
Bakteriologie, Pharmakologie und Klinik.
Lumota-Workshop, Berlin (1982)
89. LEDGER, W.J.:
Postoperative Infektionen nach Hysterektomien.
Gynäkologie 11 (1978) 214
90. LEDGER, W.J.:
Pelvic infections.
The Upjohn Company, Kalamazoo, Michigan (1979)
91. LEDGER, W.J., C. GEE, W.P. LEWIS:
Guidelines for antibiotic prophylaxis in gynecology.
Am. J. Obstet. Gynecol. 121 (1975) 1030
92. LEDGER, W.J., E. LORMAN, C. GEE, W.P. LEWIS:
Bacteriemia on an obstetric gynecologic service.
Am. J. Obstet. Gynecol. 121 (1975) 205
93. LEDGER, W.J., R. SWEET, J. HEADINGTON:
Prophylactic Cephaloridine in the prevention of postoperative
pelvic infections in premenopausal women undergoing vaginal
hysterectomy.
Am. J. Obstet. Gynecol. 115 (1973) 766
94. LEROY, A., G. HUMBERT, J.F. MILLASTAL, F. BONSA, L. GODIN:
Pharmacokinetics of Temocillin (BnL 17421) in subjects with
normal and impaired renal function.
J. Antimicrob. Chemother. 12 (1983) 47
95. LITT, E.J., R. ANSEACHER, B.L. DAVISON, W.R. OTTERSON:
Prophylactic antibiotics for women undergoing vaginal
hysterectomy.
J. Reprod. Med. 19 (1977) 51

96. LODE, H.:
Basis der Antibiotikaprophylaxe.
In: E. Eckert, L. Zwank: II. Saarbrücker Gespräche. Peri-
operative Antibiotikaprophylaxe. Indikationen und Ergebnisse.
W. Zuckschwerdt-Verlag, München (1982)
97. LUDWIG, F.H., H. ZIEGEN:
Vergleichende Untersuchungen über das Diffusionsvermögen
zweier unterschiedlicher Tetracycline ins Gewebe (Uterus und
Adnexe) nach oraler Gabe.
Therapiewoche 28 (1978) 6334
98. LUDWIG, F.H., H. ZIEGER, K.H. JÜRG:
Untersuchungen über die Gewegebegängigkeit (Adnexe und Uterus)
nach präoperativer i.v.-Gabe von Nerverin.
Therapiewoche 26 (1976) 5388
99. LUDWIG, F.H., H. ZIEGER, K.H. WALLHAUSER:
Untersuchungen über die Gewegebegängigkeit (Adnexe und Uterus)
nach präoperativer intravenöser Gabe von Cefotaxim.
Infection 8 (1980) Suppl. 4, 448
100. MALOTTE, R., J. POTEL:
Mikrobiologische Untersuchungen mit dem neuen Penicillin
BRL 17421 (Temocillin).
Infection 22 (1983) 47
101. MCGOWAN, J.E.:
Antimicrobial resistance in hospital organism and its
relation to antibiotic use.
Rev. Infect. Dis. 5 (1983) 1033
102. MENDELSON, J., J. FORTNOY, J.N. De SAINT VICTOR, R.H. GELFANT:
Effect of single and multidose Cephradine prophylaxis on
infections morbidity of vaginal hysterectomy.
Obstet. Gynecol. 53 (1979) 31
103. MIELKE, H.:
Ergebnisse präklinischer Untersuchungen mit Apalcillin in
Japan.
In: Lumota(R) (Apalcillin) - ein neues Antibiotikum.
Bakteriologie, Pharmakologie und Klinik.
Lumota-Workshop, Berlin (1982)
104. MIYAMOTO, N., H. NAKAMURA, S. HAYASHI:
Laboratory and clinical studies on Cefotaxime in obstetrics
and gynecology.
Jap. J. Antibiot. 34 (1981) 495
105. MOHO, H., H. ANDREWS:
Prophylactic antibiotics in cesarean section.
Obstet. Gynecol. 44 (1974) 688

106. MOTOMURA, R., H. KONO, H. MORI, T. YAMABE:
Basic and clinical studies of Ceftizoxime in obstetrics and
gynecology.
Chemotherapy (Tokyo) 28 (1980) Suppl. 5, 888
107. MOTOMURA, R., H. MORI, C. TERAMOTO, Y. MISHIMURA, Y. SODA,
T. YAMABE:
Fundamental and clinical studies on Cefotaxime in the field
of obstetrics and gynecology.
Jap. J. Antibiot. 34 (1981) 521
108. NADER, K.G.:
Pharmakokinetik, Pharmakodynamik unterschiedlicher Gyrase-
hemmer.
In: Gyrase-hemmer - Indikative und therapeutische Möglich-
keiten.
TW-Journal, Redaktionsbeilage der Zeitschrift Therapiewoche,
Heft 46 (1984)
109. NADER, K.G., B. LANTOSIK-WICH:
Serum- und Urinkonzentration von Norfloxacin, Ciprofloxacin
und Ofloxacin bei älteren urologischen Patienten.
EAC 3 (1984) 701
110. NAKAGAWA, K., K. WATANABE, H. KOYAMA, F. IJIMA, M. YOKOZAWA:
Basic and clinical studies on DL-8280.
Chemotherapy (Tokyo) 32 (1984) Suppl. 1, 243
111. LAUBANN, P.:
Therapie mit Penicillinen und Cephalosporinen.
Therapiewoche 32 (1982) 1998
112. NEU, H.C.:
An review of the status of Aztreonam the first monobactam.
Proc. 13th International Congress of Chemotherapy, Wien (1983)
113. NIKIMOTO, K., Y. NASEGAWA, K. HAMATAHI, T. MISHIO:
Bacteriological and clinical studies on Cefotaxime in
obstetrics and gynecology.
Jap. J. Antibiot. 34 (1981) 507
114. NAKAYAMA, J., Y. AKIEDA, K. TAJIMA, H. KAWAHARA:
The antimicrobial activity, absorption, excretion, metabo-
lism, distribution in tissues and the clinical use in
surgical infection of a new Cephalosporin antibiotic,
Cefmenoxime (SCL-1365).
Chemotherapy (Tokyo) 29 (1981) Suppl. 1, 617
115. NOGUCHI, H., KUBO, M., KURASHIGE, S., MITSUHASHI, S.:
Antibacterial activity of Apalcillin against gram-negative
bacilli.
Antimicrob. Ag. Chemother. 13 (1976) 745

116. OMA, H., H. GALASK:
The effect of antibiotic prophylaxis on patients undergoing vaginal operations. I. The effect on morbidity.
Am. J. Obstet. Gynecol. 123 (1975) 590
117. OKONOJI, K., M. KURO, H. KIDA, S. MITSUHASHI:
 β -lactamase stability and antibacterial activity of Cefmenoxime (SCE-1365), a novel cephalosporine.
Antimicrob. Agents Chemother. 20 (1981) 171
118. OSBORNE, H.G., F.C. WRIGHT:
Effects of preoperative scrub on the bacterial flora of the endocervix and vagina.
Obstet. Gynecol. 50 (1977) 148
119. PAISLEY, J.W., J.A. WASHINGTON:
Combined activity of Clavulanic Acid and Ticarcillin against ticarcillin-resistant, gram-negative bacilli.
Antimicrob. Agents Chemother. 14 (1978) 224
120. PECHERE, J.C.:
Inhibitory activity of Clavulanic Acid against 16 β -lactamase produced by gram-negative bacteria.
Proc. 11th ICC and 19th ICAAC, Boston (1979)
121. PETERSEN, E.E., F.D. DASCHNER, K. PELZ, H. TRENNHAUSER:
Erfahrungen mit Lamoxactam in der Gynäkologie: Einsatz als Monotherapie bei schweren genitalen Infektionen und Konzentrationsspiegelbestimmungen in Uterus- und Tubengewebe.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 42 (1982) 847
122. PETERSEN, E.E., F.D. DASCHNER, K. PELZ, G. BIRKELIN, H.G. HILLERAMNS:
Antibiotika-Prophylaxe bei Hysterektomien. Studie über die Wirksamkeit der einmaligen präoperativen Gabe von Ceftriaxon (Rocephin).
Geburtsh. u. Frauenheilk. 43 (1983) 492
123. PIOT, P., E. van DYCK, J. VANLENHEYDE, J.P. URSI:
Penetration of Temocillin (BnL 17421) into gynecological tissues, S. 96/37.
Proc. 13th International Congress of Chemotherapy. (1983) Wien.
124. POLVERER, G., G. PETERS:
Antibacterial activity of temocillin (BnL 17421) a new semi-synthetic penicillin.
J. Antimicrob. Chemother. 9 (1982) 412
125. READING G., P. NEPEURK:
The inhibition of staphylococcal β -lactamase by Clavulanic Acid.
Biochem. J. 179 (1979) 67

126. READING, G., T. FARNER, M. COLE:
The β -lactamase stability of Augmentin, a formulation of amoxicillin with β -lactamase inhibitor Clavulanic Acid.
Proc. 12th ICC, Florenz (1981)
127. ROLFE, R.D., S.M. FINEGOLD:
Comparative invitro activity of new β -lactam antibiotics against anaerobic bacteria.
Antimicrob. Agents Chemother. 20 (1981) 600
128. ROGERS, D.L.:
The changing pattern of lifethreatening microbial disease.
L. Engl. J. Med. 261 (1959) 677
129. ROTHBARD, H., W. HAYER, A. WYSTEPEK, H. GORDIN:
Prophylactic antibiotics in cesarean section.
Obstet. Gynecol. 45 (1975) 421
130. SAITO, A.:
The pharmacokinetics of BHL 25000 - Augmentin in humans.
In: D.A. Leigh, C.P.W. Holinson: Augmentin - Clavulanate-potentiated Amoxycillin.
Proc. of the 2nd Symposium (1981)
131. SAITO, Y., T. KUSHIMA, T. SEIMON, J. NAKITA, K. TAGUCHI, Y. SHITARA, K. OTOMO, K. GOTO, Y. TAKEUCHI, J. TAGUCHI:
Absorption and excretion of Cefotaxime and its levels in uterine arterial blood, female internal genital organ tissue and pelvic cavity fluid.
Jap. J. Antibiot. 34 (1981) 481
132. SATO, K., Y. MASURA, E. INOLE, T. UML, Y. OSADA, H. OGAWA, S. HITSURASHI:
In vitro and in vivo activity of DL 8280, a new oxazine derivative.
Antimicrob. Agents Chemother. 22 (1982) 548
133. SCHALHÄUSER, K., E. ALAM:
Diffusion von Ciprofloxacin in Prostatagewebe.
FAC 3 (1984) 679
134. SCHULZE, E., H.L. REICHMAN:
Clinical and bacteriological efficacy of Temocillin, a novel semisynthetic β -lactam antibiotic.
Proc. 13th International Congress of Chemotherapy, Wien (1983)
135. SEIBERT, G., H. LIEBERT, N. KLESEL:
Comparison of the antibacterial in vitro and in vivo activity of Ofloxacin (HCE 280 DL 8280) and Nalidixic acid analogues.
Eur. J. Clin. Microbiol. 2 (1983) 546

136. SHAH, P.M.:
Wirkung von Cefmenoxin bei fallenden Konzentrationen
(Grasso-Modell).
Arbeitstagung Cefmenoxin Frankfurt (1983)
137. SHAH, P.M., K. STREHL, H.G. FOSSELT, S.W. BENDER:
Ciprofloxacin bei Mukoviscidose - zystische Fibrose (CF),
eine pharmakokinetische Untersuchung.
DAG 3 (1984) 685
138. SHIMIDA, J., K. SHIMIZU:
Experience with Ceftizoxime: An overall summary of clinical
trials in Japan.
J. Antimicrob. Chemother. 10 (1982) Suppl. C., 311
139. SIECKMANN, U., L. HEILMANN, F. DASCHNER, H. BORNEHANN:
1-Dosis-Mezlocillin-Propylaxe und operative Morbidität nach
vaginaler Hysterektomie: Pharmakokinetische und klinische
Ergebnisse.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 43 (1983) 20
140. SIMON, C., M. LEMTH, V. HALERCZYK:
Ticarcillin. In-vitro-Aktivität und Pharmakokinetik.
Dtsch. Med. Wschr. 99 (1974) 2460
141. SLOCOMBE, B., R.A. DIXON, R.A. EMMERSON, M. COLE:
Antibacterial activity and β -lactamase stability of a novel
 β -lactam, BNL 17421.
Proc. 21th ICAAC, Chicago (1981)
142. STILLE, W.:
Resistenzentwicklung gegen moderne Antibiotika.
In: E. Eckert, L. Zwank: II. Saarbrücker Gespräche. Peri-
operative Antibiotikaprophylaxe. Indikationen und Ergebnisse.
W. Zuckschwerdt-Verlag, München (1982)
143. STILLE, W., E. HELM, H. MIELENZ:
Untersuchungen zur antibakteriellen Aktivität von
Apalcillin.
Arzneim.-Forschung/Drug Res. 32 (1982) 1126
144. STOLCKEL, K.:
Pharmacokinetics of Rocephin, a highly active new cephalo-
sporin with exceptionally long biological half-life.
Chemotherapy 27 (1981) 42
145. STORL, H.H., E.D. RANEY, L.D. KOLE, C.E. GENEER,
C.A. COOPER:
Prophylactic and preventive antibiotic therapy. Timing,
duration and economics.
Ann. Surg. 189 (1979) 691

146. SUTHERLAND, R., R.J. BOONE, A.S. BEALE, S.J. LAYTE,
C.V. PIERCE, A.R. WHITE:
Antibacterial activity of Ticarcillin/Clavulanic Acid
(BRL 28500) in vitro, and efficacy against experimental
infections. Austr.Nr. 442
21st ICAAC, Chicago (1981)
147. SWABO, E.A.:
Aztreonam clinical pharmacology. Aztreonam Symposium.
3rd MCC, Dubrovnik (1982)
148. SWEET, R.L.:
Die akute Salpingitis: Diagnose und Behandlung.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 36 (1976) 182
149. SWEET, R.L., W.J. LEDGER:
Puerperal infections morbidity.
Am. J. Obstet. Gynecol. 117 (1973) 1093
150. SYKES, R.B.: In vitro properties of Aztreonam. Aztreonam
Symposium.
3rd MCC, Dubrovnik (1982)
151. SYKES, R.B.:
Aztreonam activity in animal models of experimental
infections. Aztreonam Symposium.
3rd MCC, Dubrovnik (1982)
152. SYKES, R.B., D.F. BONNER, K. BUSH, N.H. GECROGAPADAKOU:
Aztreonam (SQ 25, 776), a synthetic monobactam specifically
active against gram-negative bacteria.
Antimicrob. Agents Chemother. 21 (1982) 85
153. TAKASE, L., K. INOUE, H. SHIRAFUJI, M. UCHIDA:
Antimicrobial activity human pharmacokinetics and clinical
study of Cefmenoxime (SCE 1365) in the field of obstetrics
and gynecology.
Chemotherapy (Tokyo) 29 (1981) Suppl. 1, 962
154. TANAYAMA, S., K. YOSHIDA, K. DACHI, T. KONDO:
Metabolic fate of SCE-1395 a new broad spectrum
Cephalosporin, after parenteral administration to rats and
dogs.
Antimicrob. Agents Chemother. 19 (1980) 511
155. TANIMURA, S., T. SATO, S. MUKAISHARA, T. SERIYA:
Chemotherapy in biliary tract infection with special
reference to excretion in bile and its clinical effect using
a new antibiotic, Cefmenoxime (SCE-1365).
Chemotherapy (Tokyo) 29 (1981) Suppl. 1, 641
156. TANGUN, S.D., R.H. WRIGHT:
Association of intrauterine device and pelvic inflammatory
disease.
Amer. J. Epidemiol. 100 (1974) 212

157. THADEPALLI, H.:
Anaerobic infections in the female genital tract.
Scand. J. Infect. Dis. 19 (1979) Suppl., 80
158. THADEPALLI, H., L. GORDACH, L. KEITH:
Anaerobic infections of the female genital tract. Bacteriology and therapeutic aspects.
Am. J. Obstet. Gynecol. 117 (1973) 1034
159. TJANDRANAGA, T.B., A. MALLI, R. VERBESSELT, P.J. De Schepper, L. VERBIST:
Piperacillin: human pharmacokinetics after intravenous and intramuscular administration.
Antimicrob. Agents Chemother. 14 (1978) 829
160. TSUCHIJA, K., N. KONDO, M. KIDA, H. NAKAO:
Cefmenoxime (SCE-1365), a novel broad spectrum cephalosporin: In vitro and in vivo antibacterial activities.
Antimicrob. Agents Chemother. 15 (1981) 407
161. VERBIST, L.:
Comparison of in vitro activities of eight β -lactamase-stable cephalosporins against β -lactamase-producing gram-negative bacilli.
Antimicrob. Agents Chemother. 19 (1981) 407
162. DE VRIES-HOSPERS, H.G., W. ROFSTRA, G.W. WELTING:
The influence of BRL 17421 (Temocillin) on the intestinal flora of mice and men, usefulness for selective decontamination.
Proc. 22nd ICAAC Miami (1982)
163. WARRLCKE, H.H., H. GRAEFF, H.K. SELBMAN, V. PREAC-MURSIC, D. ADAM, K.P. GLONING, F. JÄNECKE, J. ZANLEN:
Perioperative Antibiotika-Kurzzeitprophylaxe beim Kaiserschnitt.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 42 (1982) 654
164. WEISSENBACHER, E.R.:
Untersuchungen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Mezlocillin bei Patientinnen mit gynäkologischen Infektionen und Harnwegsinfektionen.
I. Internationales Symposium Acylureidopenicilline Stuttgart (1978)
165. WEISSENBACHER, E.R., K. GUTSCHOW:
Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cefmenoxim bei geburts-hilflich-gynäkologischen Infektionen.
FAC 2 (1983) 375
166. WERNER, H.:
Resistenzbestimmung bei Anaerobiern.
Immunität und Infektion 6 (1978) 253
167. WERNER, H.:
Anaerobierinfektionen.
Thieme-Verlag, Stuttgart (1981)

168. WERNER, H.:
Die Bedeutung anaerober Bakterien in der operativen Medizin.
In: E. Eckert, L. Zwank: II. Saarbrücker Gespräche. Perioperative Antibiotikaprophylaxe. Indikationen und Ergebnisse. W. Zuckschwerdt-Verlag, München (1982)
169. WERNER, H., C. KRASELANN:
In vitro-Aktivität des Oxa-6-Lactams LY 127935 gegenüber *Bacteroides fragilis* und anderen gramnegativen Stäbchen.
Infection 8 (1980) Suppl. 3, 342
170. WERNER, H., C. KRASELANN, R. KADLER, G. WANDERER:
Metronidazol-Empfindlichkeit von Anaerobiern - Vergleich mit anderen Chemotherapeutika.
Munch. med. Wschr. 122 (1980) 633
171. WERNER, H., H. KUNSTER-SANTOS, C. LOHLER, W. SCHÜPS, H.J. SCHMITZ, H.H. KÄRBE:
Propionatnegative saccharolytische *Bacteroides*-Stämme (*B. oralis*) - Vorkommen, Identifizierung, Chemotherapeutikempfindlichkeit und serologisches Verhalten.
Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. A 237 (1977) 556
172. WHELTON, A.:
Therapeutic implications of Doxycycline and Cephalothin concentrations in female genital tract.
Obstet. Gynecol. 1 (1980) 28
173. WIEDENMANN, B.:
Indikation, bakteriologische Möglichkeiten und Grenzen der Gyrase-Hemmer.
In: Gyrase-Hemmer - Indikative und therapeutische Möglichkeiten.
Th+Journal, Redaktionsbeilage der Zeitschrift Therapiewoche Heft 46, Jahrgang 1 (1984)
174. WITTMANN, D.H.:
Pharmakokinetische Grundlagen der antimikrobiellen Chemotherapie chirurgischer Infektionen.
Zbl. Chir. 106 (1981) 1231
175. WITTMANN, D.H.:
Die perioperative Antibiotikaprophylaxe.
In: Moderne Antibiotika-Therapie, I. Darmstädter Arbeitstagung, 272 (1982)
176. WITTMANN, D.H., H.J. BARMANN, K. ECKARDT, A. EUGERT, V. FREITAG:
Zur Frage der Verminderung des Infektionsrisikos bei Dickdarmoperationen - Ergebnisse einer prospektiv randomisierten Doppelblindstudie.
In: E. Eckert, L. Zwank: II. Saarbrücker Gespräche. Perioperative Antibiotikaprophylaxe. Indikationen und Ergebnisse. W. Zuckschwerdt-Verlag, München (1982)

177. WONG, N., C.L. GLE, W.J. LEDGER:
Prophylactic use of Cephazolin in monitored obstetric
patients undergoing cesarean section.
Obstet. Gynecol. 51 (1976) 407
178. YAMALA, N., K. KILO, H. UCHIDO, J. YAMC, H. SAGAWA,
S. HAYASHI:
Application of cephalosporins to obstetrics and gynecology:
Transfer of Cephazolin and Cephalothin to uterine tissue.
Am. J. Obstet. Gynecol. 136 (1960) 1030

Lebenslauf

Geboren am 31.5.1938 in Berlin

- 1957 Abitur an der Gisela-Oberrealschule in München
- 1957 - 62 Studium der Veterinärmedizin (München, Berlin, Wien)
Vet. med. Staatsexamen München (Abschluß 13.9.1962)
- 1963 Promotion zum Dr. med. vet. München (22.2.1963)
- 1963 - 65 Praktische Ausbildung
- 1965 - 75 Wissenschaftlicher Assistent am pharmakologischen
Institut der Tierärztlichen Fakultät der Universität
München (Prof. Dr. K. Zipf)
- 1974 Habilitation für Pharmakologie und Toxikologie in
München
- 1971 - 75 Studium der Medizin (München, Wien)
Med. Staatsexamen München (Abschluß 15.12.75)
- 1976 - 77 Medizinalassistent:
I. Chirurgische Abteilung Krankenhaus München-
Schwabing (1.5. - 31.10.76)
II. Medizinische Klinik Klinikum Großhadern (1.11.76 -
30.4.77)
- 1977 Approbation als Arzt (2. Mai 1977)
- 1977 - 81 Assistenzarzt in der gynäkologisch-geburtshilflichen
Abteilung des Kreiskrankenhauses Dachau (1.5.72 -
31.3.81)
- 1981 Seit 1.4.1981 weitere Ausbildung an der Frauenklinik
der Universität München im Klinikum Großhadern bei
Prof.Dr.K.Richter, seit 1.1.1984 bei Prof.Dr.H.Hepp
- 1984 Anerkennung als Frauenarzt (15. Mai 1984 Bayerische
Landesärztekammer)

Mein Dank gilt meinem Chef, Herrn Professor Dr. H. Hepp, für die ausgezeichneten Arbeitsmöglichkeiten an seiner Klinik, welche die vorliegende klinisch-pharmakologische Studie ermöglicht haben.

Ebenfalls zu Dank verpflichtet bin ich Herrn Professor Dr. E.R. Weißenbacher für die gute Zusammenarbeit und stets gewährten Rat.

Desweiteren danke ich Herrn Professor Dr. Dr. D. Adam für seine Unterstützung bei der analytischen Bearbeitung des großen Untersuchungsmaterials, ferner den medizinisch-technischen Assistentinnen Frau B. Schrepfer und Frau G. Pietruska für so manchen praktischen Hinweis und Mithilfe bei der Gewinnung und Asservierung der Seren und Gewebeproben.

Ohne die Hilfe und Geduld der Sekretärin Frau B. Gebauer hätten die zahlreichen Ergänzungen und Änderungen bei der Abfassung der Arbeit nicht realisiert werden können; auch hierfür meinen herzlichsten Dank.

